

PROGETTO DI RICERCA - MODELLO A
Anno 2008 - prot. 2008YKH47X

1 - Titolo del Progetto di Ricerca

Testo italiano

TECNICHE BIOMOLECOLARI IN ARCHEO-ANTROPOLOGIA PER UNA NUOVA STORIA DELLE MALATTIE

Testo inglese

BIOMOLECULAR TECHNIQUES IN ARCHAEO-ANTHROPOLOGY FOR A NEW HISTORY OF THE DISEASE

2 - Area Scientifico-disciplinare

06: Scienze mediche 60% *

10: Scienze dell'antichità, filologico-letterarie e storico-artistiche 40%

* Area prescelta ai fini della valutazione

3 - Settori scientifico-disciplinari interessati dal Progetto di Ricerca

MED/02 - Storia della medicina

BIO/08 - Antropologia

L-ANT/08 - Archeologia cristiana e medievale

3 bis Settori di ricerca ERC (European Research Council) interessati dal Progetto di Ricerca

SH Social Sciences and Humanities

SH1 Individuals and organisations: economics, management, demography, geography, urban and environmental studies

SH1_14 Population dynamics, health and population

SH5 The study of the past and of cultural artefacts: memory, history and archaeology

SH5_8 Archaeology, prehistory, protohistory

4 - Parole chiave

Testo italiano

PALEOPATOLOGIA

STORIA DELLA MEDICINA

ETA' MODERNA

Testo inglese

PALAEOPATHOLOGY

HISTORY OF MEDICINE

MODERN AGE

5 - Coordinatore Scientifico

FORNACIARI

GINO

Professore Ordinario

07/08/1945

FRNGNI45M07L833R

Università degli Studi di PISA

Facoltà di MEDICINA e CHIRURGIA

Dipartimento di ONCOLOGIA, DEI TRAPIANTI E DELLE NUOVE TECNOLOGIE IN MEDICINA

050992894

050992706

g.fornaciari@med.unipi.it

6 - Curriculum scientifico

Testo italiano

Gino Fornaciari è professore ordinario di Storia della Medicina presso la Facoltà di Medicina e Chirurgia dell'Università di Pisa, professore di Paleopatologia nelle lauree triennali in Scienze dei Beni Culturali e in Scienze Naturali e di Archeologia Funeraria nella laurea specialistica in Archeologia.

Di formazione medica e anatomo-patologica, si è anche occupato attivamente in passato di antropologia e di paleontologia umana. Attualmente i suoi principali campi di interesse sono, oltre la paleopatologia in generale, lo studio delle mummie, la paleonutrizione e la ricerca di antichi agenti batterici e virali. È noto soprattutto per avere applicato le moderne tecnologie biomediche allo studio dei tessuti molli delle mummie (italiane, egizie e precolombiane). Questi studi hanno permesso per la prima volta l'individuazione sicura di alcuni antichi agenti patogeni (virus, batteri e protozoi) e hanno dimostrato la presenza di casi di cancro già nel corso del Rinascimento, verificando i modelli di sviluppo di alcune malattie dell'epoca moderna.

Di grande importanza scientifica è stata infatti la scoperta, nel 1986, di particelle di virus del vaiolo umano in un corpo mummificato del XVI secolo (Lancet 1986; 8507:625) e, nel 1989, di treponemi sifilitici della stessa epoca (Lancet 1989; 8785: 614); nel 1992, ha potuto dimostrare la presenza della malattia di Chagas, causata dal protozoo parassita *Trypanosoma cruzi*, in una mummia precolombiana inca del XIV secolo (Lancet 1992; 8785:128-129).

Nel 1996 ha identificato la presenza di una mutazione genetica caratteristica, quella dell'oncogene *K-ras*, e che anche oggi provoca il cancro, nel tumore che uccise il re di Napoli Ferrante I di Aragona alla fine del XV secolo (Lancet 1996; 347:1272).

Nel 2003 ha evidenziato una sequenza di DNA del virus del papilloma umano (HPV), un ben noto virus cancerogeno, sempre in una mummia rinascimentale (Lancet 2003; 362:1160).

Nel 2004 ha effettuato l'autopsia della mummia naturale di Cangrande della Scala (1291-1329), signore di Verona, diagnosticando enfisema ed avvelenamento da digitale e, nel 2008, ha studiato la mummia artificiale di S. Giacomo della Marca (1393-1476).

Il prof. Fornaciari ha guidato numerose missioni di studio in Italia e all'estero. Da segnalare, inoltre, l'esplorazione completa del "Pantheon" dei sovrani aragonesi nella Basilica di S. Domenico Maggiore in Napoli (secoli XV e XVI), lo studio delle deposizioni funebrali della Chiesa di S. Maria della Grazia in Comiso (secoli XVII e XVIII), quello dei duchi di Urbino della famiglia Della Rovere (XVI secolo) e quello dei Granduchi dei Medici a Firenze.

Testo inglese

Gino Fornaciari is Professor of History of Medicine at the Medical School and of Palaeopathology at the Sciences and of Funerary Archaeology at Humanities Faculty of the University of Pisa.

He is of medical and anatomo-pathological formation, but he has also worked in the fields of anthropology and human paleontology. In addition to palaeopathology his main areas of current interest concern the study of mummies, of paleonutrition and identification of ancient bacteria and viruses. In particular, he has employed modern biomedical techniques for the study of soft tissues in Egyptian, Peruvian and Italian mummies. These studies have made it possible to identify some important ancient pathogens and confirm the presence of cancer during the Italian Renaissance, comparing the pattern of development in ancient and modern age disease.

Very important from a scientific point of view was the discovery in 1986 of smallpox particles in a 16th century mummified body (Lancet 1986; 8507:625), and of syphilitic treponemes of the same period in 1989 (Lancet 1989; 8785:614).

In 1992 he demonstrated the presence of *Trypanosoma cruzi* in a pre-Columbian Inca mummy affected by the typical megavisceral syndrome (Lancet 1992; 8785:128-129).

In 1996 he identified the mutated *K-ras* oncogene in the malignant tumor which caused the death of Ferrante I of Aragon, king of Naples, at the end of the 15th century (Lancet 1996; 347:1272).

In 2003 he found a sequence of Human Papilloma Virus (HPV), a well known oncogenic virus, in a Renaissance mummy (Lancet 2003; 362:1160).

In 2004 he autopsied the natural mummy of Cangrande della Scala (1291-1329), lord of Verona, revealing pulmonary emphysema and digitalis poisoning.

Gino Fornaciari has conducted numerous scientific missions in Italy and abroad. Among the most important series of mummies studied, there are the Aragonese kings of the Abbey of S. Domenico Maggiore in Naples (15th and 16th centuries), the funerary depositions of the church of Santa Maria della Grazia in Comiso (Sicily) (17th and 18th centuries), the funerary depositions of the Della Rovere family, dukes of Urbino, and the Medici, Grand Dukes of Florence.

7 - Pubblicazioni scientifiche più significative del Coordinatore Scientifico

1. FORNACIARI G., VALENTINA G., GIUSIANI S., FORNACIARI A., VILLARI N., VITIELLO A (2009). The "gout" of the Medici, Grand Dukes of Florence: A palaeopathological study. *RHEUMATOLOGY*, vol. 48; p. 1-3, ISSN: 1462-0324
2. FORNACIARI G. (2008). Food and disease at the Renaissance courts of Naples and Florence: a paleonutritional study. *APPETITE*, vol. 51; p. 10-14, ISSN: 0195-6663
3. GIUFFRÀ V., COSTANTINI L., COSTANTINI BIASINI L., CAMELLA D., FORNACIARI G. (2008). Giant Bladder Stone in a Natural Mummy of the Early 19th Century. *UROLOGY*, vol. 72; p. 780-781, ISSN: 0090-4295
4. FONTECCHIO G., FIORONI M.A., AZZARONE R., BATTISTONI C., CERVELLI C., VENTURA L., MERCURIO C., FORNACIARI G., PAPOLA F (2007). Genetic predisposition to rheumatoid arthritis in a Tuscan (Italy) ancient human remain. *INTERNATIONAL JOURNAL OF IMMUNOPATHOLOGY AND PHARMACOLOGY*, vol. 20; p. 103-109, ISSN: 0394-6320
5. FORNACIARI G. (2007). Le mummie aragonesi in San Domenico Maggiore di Napoli. *MEDICINA NEI SECOLI. ARTE E SCIENZA*, vol. 18/3; p. 875-896, ISSN: 0394-9001
6. FORNACIARI G., VITIELLO A., GIUSIANI S., GIUFFRÀ V., FORNACIARI A., VILLARI N (2007). The Medici Project: First Anthropological and Paleopathological Results of the Exploration of the Medici Tombs in Florence. *MEDICINA NEI SECOLI. ARTE E SCIENZA*, vol. 19/2; p. 521-544, ISSN: 0394-9001
7. MINOZZI S., FORNACIARI G., MUSCO S., CATALANO P (2007). A gold dental prosthesis of Roman Imperial Age. *AMERICAN JOURNAL OF MEDICINE*, vol. 120; p. e1-e2, ISSN: 0002-9343
8. BRUSCHI F., MASETTI M., LOCCI M.T., CIRANNI R., FORNACIARI G. (2006). Short report: Cysticercosis in an Egyptian mummy of the late Ptolemaic period. *AMERICAN JOURNAL OF TROPICAL MEDICINE AND HYGIENE*, vol. 74/4; p. 598-599, ISSN: 0002-9637
9. CIRANNI R., FORNACIARI G. (2006). The aortic coarctation and the Etruscan man: morphohistologic diagnosis of an ancient cardiovascular disease. *VIRCHOWS ARCHIV*, vol. 449; p. 476-478, ISSN: 0945-6317
10. ROSALBA C., FORNACIARI G. (2006). The aortic coarctation and the Etruscan man: morphohistologic diagnosis of an ancient cardiovascular disease. *VIRCHOWS ARCHIV*, vol. 449; p. 476-478, ISSN: 0945-6317
11. CINCI A., MARCHI D., CAMELLA D., FORNACIARI G., BORGOGNINI TARLI SM (2005). Coexistence of melorheostosis and DISH in a female skeleton from Magna Graecia (Sixth Century BC). *AMERICAN JOURNAL OF PHYSICAL ANTHROPOLOGY*, vol. 126; p. 305-310, ISSN: 0002-9483
12. D'ALESSIO A., BRAMANTI E., PIPERNO M., NACCARATO G., VERGAMINI P., FORNACIARI G. (2005). An 8500-year-old bladder stone from Uzzo Cave (Trapani): Fourier transform-infrared spectroscopy analysis. *ARCHAEOLOGY*, vol. 47; p. 127-136, ISSN: 0003-813X
13. MARINOZZI S., FORNACIARI G. (2005). Le mummie e l'arte medica nell'Evo moderno. ROMA: Casa Editrice Università La Sapienza, vol. 1, p. 1-341, ISBN: 88-87242-72-0
14. AUFDERHEIDE AC, SALO W, MADDEN M, STREITZ J, BUIKSTRA J, GUHL F, ARRIAZA B, RENIER C, WITTMERS LJR, FORNACIARI G., ALLISON M (2004). A 9,000-year record of Chagas' disease. *PROCEEDINGS OF THE NATIONAL ACADEMY OF SCIENCES OF THE UNITED STATES OF AMERICA*, vol. 101; p. 2034-2039, ISSN: 0027-8424
15. CIRANNI R., FORNACIARI G. (2004). Juvenile cirrhosis in a 16th century Italian mummy. Current technologies in pathology and ancient human tissues. *VIRCHOWS ARCHIV*, vol. 445; p. 647-650, ISSN: 0945-6317
16. FORNACIARI G., ZAVAGLIA K., GIUSTI L., VULTAGGIO C., CIRANNI R. (2003). Human papillomavirus in a 16th century mummy. *LANCET*, vol. 362; p.

1160, ISSN: 0140-6736

17. CIRANNI R, FORNACIARI G. (2002). Ergonomic pathology of Luigi Boccherini. LANCET, vol. 360; p. 2090, ISSN: 0140-6736
18. CIRANNI R, GARBINI F, NERI E, MELAI L, GIUSTI L, FORNACIARI G. (2002). The "Braids Lady" of Arezzo: a case of rheumatoid arthritis in a 16th century mummy. CLINICAL AND EXPERIMENTAL RHEUMATOLOGY, vol. 20; p. 745-752, ISSN: 0392-856X
19. HOLT B.M., FORNACIARI G., FORMICOLA V (2002). Bone remodelling following a lower leg fracture in the 11,000-year-old hunter-gatherer from Vado all'Arancio (Italy). INTERNATIONAL JOURNAL OF OSTEOARCHAEOLOGY, vol. 12; p. 402-406, ISSN: 1047-482X
20. CIRANNI R., GIUSTI L., FORNACIARI G. (2000). Prostatic hyperplasia in the mummy of an Italian renaissance prince. PROSTATE, vol. 45; p. 320-322, ISSN: 0270-4137
21. CIRANNI R., CAMELLA D., IACCONI P., FORNACIARI G. (1999). Imaging study and laparoscopy in a puerperal emergency of four centuries ago. INTERNATIONAL JOURNAL OF OSTEOARCHAEOLOGY, vol. 9; p. 289-296, ISSN: 1047-482X
22. FORNACIARI G., MALLEGGI F., DE LEO P. (1999). The leprosy of Henry VII: incarceration or isolation?. LANCET, vol. 353; p. 758, ISSN: 0140-6736
23. FORNACIARI G., MARCHETTI A., PELLEGRINI S., CIRANNI R. (1999). K-ras mutation in the tumour of King Ferrante I of Aragon (1431-1494) and environmental mutagens at the Aragonese court of Naples. INTERNATIONAL JOURNAL OF OSTEOARCHAEOLOGY, vol. 9; p. 297-304, ISSN: 1047-482X
24. GUHL F., VALLEJO G.A., FORNACIARI G., ET AL., AUFDERHEIDE A.C. (1999). Isolation of Trypanosoma cruzi DNA in 4000 year old mummified human tissue from northern Chile. AMERICAN JOURNAL OF PHYSICAL ANTHROPOLOGY, vol. 108; p. 401-407, ISSN: 0002-9483
25. MARCHETTI A., PELLEGRINI S., BEVILACQUA G., FORNACIARI G. (1996). K-ras mutation in the tumour of Ferrante I of Aragon, King of Naples. LANCET, vol. 347; p. 1272, ISSN: 0140-6736
26. TORINO M., ROGNINI M., FORNACIARI G. (1995). Dental fluorosis in ancient Herculaneum. LANCET, vol. 8960; p. 1306, ISSN: 0140-6736
27. FORNACIARI G., CASTAGNA M., VIACAVA P., TOGNETTI A., ET AL. (1992). Chagas' disease in Peruvian Inca mummy. LANCET, vol. 8785; p. 128-129, ISSN: 0140-6736
28. FORNACIARI G., CASTAGNA M., TOGNETTI A., TORNABONI D., ET AL. (1989). Syphilis in a Renaissance Italian mummy. LANCET, vol. 8785; p. 614, ISSN: 0140-6736
29. FORNACIARI G., MARCHETTI A (1986). Italian smallpox of the sixteenth century. LANCET, vol. 8521/22; p. 1469-1470, ISSN: 0140-6736
30. FORNACIARI G., MARCHETTI A. (1986). Intact smallpox virus particles in an Italian mummy of sixteenth century. LANCET, vol. 8507; p. 625, ISSN: 0140-6736

8 - Elenco delle Unità operative

Unità	Responsabile dell'Unità di Ricerca	Qualifica	Ente	Disponibilità temporale indicativa prevista	
				1° anno	2° anno
I	FORNACIARI Gino	Professore Ordinario	Università degli Studi di PISA	97	97
II	ANGELETTI Luciana Rita	Professore Ordinario	Università degli Studi di ROMA "La Sapienza"	95	95
III	ROLLO Franco Ugo	Professore Ordinario	Università degli Studi di CAMERINO	39	39
IV	OTTINI Laura	Professore Associato confermato	Università degli Studi di ROMA "La Sapienza"	53	53

9 - Abstract del Progetto di Ricerca

Testo italiano

Il progetto è incentrato sulla ricerca paleopatologica sistematica, condotta sui resti mummificati degli ipogei funerari di Età rinascimentale e moderna dell'Italia centro-meridionale. Lo studio paleopatologico comprenderà l'identificazione di tutte le stigmate delle malattie che hanno lasciato un segno sui resti umani, scheletrici o mummificati, o che comunque siano documentate dai dati d'archivio. La ricerca si avvarrà di una serie di approcci specialistici, quali:

- lo studio delle fonti storico-letterarie, archivistiche ed iconografiche;

- l'indagine di diagnostica macroscopica e per immagini, al fine di evidenziare alterazioni morfo-strutturali dei segmenti scheletrici, correlate ad alterazioni congenite e/o acquisite o legate a patologie acquisite e/o a documentata attività motoria o a patologie degenerative di competenza reumatologica.

Le malattie diagnosticate in questo gruppo di individui saranno suddivise in due classi differenti. La prima comprenderà le "malattie reali", definite come condizioni patologiche di rilievo (neoplasie, tubercolosi e altre malattie infettive maggiori che possono avere lasciato testimonianza sui resti); la seconda comprenderà le "patologie minori", con caratteristiche meno gravi, ma pur sempre condizionanti la vita dei soggetti affetti (patologie osteoarticolari, malattie carenziali). Pertanto anche l'influenza degli stili di vita e delle condizioni ambientali sarà oggetto di studio approfondito.

Gli obiettivi sono molto articolati:

- ricostruzione degli stili di vita, con particolare riferimento alle abitudini alimentari, attività fisico-motoria e attività della vita quotidiana;

- interpretazione retrospettiva delle fonti storiche alla luce delle evidenze dei reperti paleopatologici;

- rilettura della nosografia dei secoli passati alla luce degli attuali riscontri paleopatologici;

- ricerca del possibile rapporto tra le patologie, documentate e/o presunte, quali causa di morte, e riscontri paleopatologici;

- ipotesi di identificazione dei soggetti, attraverso la correlazione tra i dati d'archivio e quanto desumibile dal riscontro paleopatologico.

Con questo progetto di ricerca ci si prefigge di eseguire anche uno screening molecolare dei resti scheletrici o mummificati.

La ricerca molecolare si articolerà nei seguenti punti: 1) verifica dello stato di conservazione del DNA; 2) analisi molecolare delle malattie infettive; 3) analisi molecolare delle malattie neoplastiche.

L'analisi del DNA antico (aDNA) potrà avere finalità diverse: 1) confermare le diagnosi paleopatologiche formulate attraverso l'esame macro- e microscopico dei resti; 2) risolvere casi controversi; 3) mettere in evidenza patologie infettive in assenza di riscontri anatomici o istologici.

Lo studio molecolare sarà condotto al fine di ottenere dati paleo-genetici sul *Treponema pallidum* ed il *Mycobacterium tuberculosis*, utili per la definizione dell'origine delle patologie da essi causate e per ottenere dati circa l'antichità, l'evoluzione e la variabilità genetica dei ceppi.

Quanto alle neoplasie maligne, che rappresentano una causa importante di morbilità e mortalità nelle popolazioni attuali, le diagnosi morfologiche macroscopiche e microscopiche costituiranno la base degli studi di paleopatologia molecolare effettuati sulle neoplasie benigne e maligne mummificate.

Lo studio molecolare sui resti antichi sarà infine rivolto a fornire informazioni su eventuali relazioni genetiche fra individui, indagabili nella linea materna, attraverso lo studio della regione di controllo del DNA mitocondriale.

Il progetto prevede inoltre uno studio su più livelli, a partire dall'archeologia funeraria, all'esame antropologico, paleopatologico e radiologico dei corpi.

Le indagini di laboratorio comprenderanno: antropologia, paleonutrizione (mediante spettroscopia di massa), parassitologia, anatomia patologica, istologia, istochimica, immunoistochimica, microscopia elettronica, tossicologia, biologia molecolare (studio del DNA antico residuo) ed identificazione e tipizzazione di agenti patogeni antichi.

In conclusione, per lo studio di questo importante materiale saranno utilizzate le tecnologie biomediche più moderne ed attuali.

Testo inglese

The project entails a systematic palaeopathological research, carried out on the mummified bodies preserved in numerous funerary hypogea of Renaissance and Modern Age in central-southern Italy.

The historical and palaeopathological study will include the identification of all the stigmata that have left a sign on ancient human remains, both skeletonized and mummified, or that are documented by archive data.

The research will involve a number of specialistic approaches, including:

- a study of iconographic, archival and literary-historical sources;

- a study by means of imaging techniques so as to evidence morpho-structural alterations on bone segments, related to congenital and/or acquired modifications, or related to presumed diseases. The diseases diagnosed will be subdivided into two different classes. One will include "real diseases", defined as important pathologic conditions (tumours, tuberculosis and some major infectious diseases that may have left a trace on the remains); the other will group "minor" pathologies, showing less severe features, but still conditioning the life of the person affected (osteo-articular diseases, diseases due to various deficiencies). The influence of lifestyles and of environmental conditions will be studied in depth.

The objectives are ample and articulated as described below:

- reconstruction of the life styles with specific reference to the dietary habits, physical activity, daily life activities of the individuals;

- retrospective interpretation of the historical sources in the light of the evidence provided by the paleopathological study;

- correlation between the data of traditional iconography and the findings of imaging iconography;

- reconsideration of the nosography of past centuries in the light of current palaeopathological findings.

We intend also to perform a screening for the presence of residual bacterial and viral DNA.

The aims of the palaeo-DNA investigation are different:

1) to confirm a palaeopathological diagnosis performed on the basis of the macro- or microscopic examination of the remains; 2) to clarify controversial diagnoses; 3) to detect infectious diseases in the absence of anatomical or histological evidence.

With regard to infectious diseases we will focus on molecular analysis of *Treponema pallidum*, causative agent of venereal syphilis, and *Mycobacterium tuberculosis*, agent of human tuberculosis.

We will examine also the mitochondrial control region HVRI, which may provide data not only on DNA preservation, but also on the maternal genetic variability of the mummies examined.

The palaeopathological study of the bodies would increase considerably the knowledge currently available about the diseases and life habits, of Italian Renaissance and Modern Age populations.

This is one of the objectives of the project, which is aimed at performing a deep and diversified study, at various levels, starting from the anthropological, palaeopathological, radiological and endoscopic examination of the mummies.

The laboratory analyses will include: anthropology, palaeonutrition (by mass spectroscopy), parasitology, pathological anatomy, histology, histochemistry, immunohistochemistry, electron microscopy, toxicology, molecular biology (study of ancient DNA) and identification of the different types of ancient pathogens.

In conclusion, all the most recent biomedical techniques will be adopted for a global biological reconstruction in order to obtain as much information as possible about the environment, style of life and diseases of the Renaissance and Modern Age populations of central-southern Italy.

10 - Obiettivi finali che il Progetto si propone di raggiungere

Testo italiano

In sintesi, il Progetto si propone di:

- definire, attraverso indagini paleopatologiche multidisciplinari, la natura delle malattie che colpiscono gli individui cui sono riferibili le più importanti serie di mummie dell'Italia centro-meridionale;

- ottenere informazioni dirette e verificabili circa la presenza nelle mummie stesse di agenti patogeni responsabili di importanti patologie infettive;

- definire a livello molecolare le caratteristiche degli eventuali agenti patogeni evidenziabili sulle mummie;

- determinare mutazioni geniche associate a tumori antichi (reperti mummificati e campioni istopatologici) ed indagare eventuali relazioni tra tipo di mutazione e fattori di rischio ambientale di cancro;

- ottenere informazioni su eventuali relazioni genetiche fra individui mummificati riferibili a famiglie storicamente note;

- stabilire relazioni tra condizioni di vita, malattie e terapie nei contesti storici ed ambientali cui sono riferibili le mummie in studio;

- integrare i dati biomedici con i dati storici e biografici per ricostruire la storia delle malattie del passato.

L'obiettivo è quello di ricostruire la storia di specifiche patologie, attraverso lo studio diacronico di trattati di medicina, terapia e chirurgia di evo moderno, e di stabilire una relazione tra condizioni di vita, malattie e terapie, specifiche dei contesti sociali in cui vissero i personaggi storici e gli individui sconosciuti cui sono riferibili le mummie finora rinvenute.

In conclusione, l'obiettivo finale è quello di diagnosticare le malattie dei singoli individui, per definirne poi la patogenesi di appartenenza, cioè l'insieme delle malattie di una determinata popolazione in un dato ambiente e in una data epoca (Grmek).

Testo inglese

The project has both historical and medical relevance. With regard to the medical aspect, the main objective is to characterize the nature of the diseases found in the most important series of ancient mummies of Central-Southern Italy. This objective can be achieved by complementing the information deriving from morphologic paleopathology with data obtained using a paleogenetic approach.

Applied to infectious disease, the molecular paleogenetic analysis of the mummies aims at providing objective evidence about the presence and the genetic characteristics of specific pathogens (*Treponema pallidum*, *Mycobacterium tuberculosis*, *Helicobacter pylori*). Such evidence would be of crucial relevance for the history of disease.

With regard to the neoplastic diseases identified in the mummies and istopathologic paraffin-embedded samples, the molecular paleogenetic analysis should provide evidence of specific mutations in the p53, K-ras, H-ras, N-ras and APC genes that might be related to exposure to carcinogenic risk factors.

Moreover, molecular paleogenetic analyses should provide information on genetic relationships between mummified individuals referable to historically known families. With regard to historical aspects, the main objective of the project is the research of documentary traces concerning the relationships between life habits, diseases and therapies characteristic of the ancient social and geographical environments to which the mummies are referable.

Overall, the final objective of the project is to integrate biomedical and historical data to reconstruct the history of ancient diseases.

There are three main final tasks:

a) research on specific pathologies. This will be obtained by thoroughly examining learned treatises in the fields of early modern medicine, therapy and surgery. This will enable to assess the links between life conditions, diseases and therapies that were a special feature of the context where the celebrated and the unknown individuals whose remains are examined lived.

b) data analysis on the diffusion and virulence on the chosen infectious pathologies (syphilis, tuberculosis) in the early modern age, as related to environmental and social factors. The data will be compared to current epidemiological data on the same pathologies.

c) reconstruction of funerary and burial rituals, both from a historical as form an anthropological and cultural point of view. Data about rituals and ceremonies will be obtained by researching on burials, as well as on documentary sources.

Comparison of the data obtained from the contemporary and the following populations will make it possible to draw up a dynamic pattern, showing the ancient pathocenosis evolution during the Renaissance and Modern Ages. This part of the project will be made feasible by comparing the data obtained from paleopathological studies with those of historical documents.

The biomedical study of such a great number of individuals is fundamental for the general enrichment of current knowledge of the environment, life habits and diseases of ancient Italy.

11 - Stato dell'arte

Testo italiano

La paleopatologia è la scienza che studia le vestigia morfologiche delle malattie sviluppatesi in tempi non attuali. Solo in questi ultimi decenni essa ha assunto la configurazione di disciplina autonoma, nella quale confluiscono: storia, archeologia, antropologia fisica ed anatomia patologica. Questa disciplina si differenzia pertanto dalla storia della medicina, che tratta prevalentemente della storia dei medici, sia dal punto di vista biografico che teorico, e delle terapie, basandosi esclusivamente su fonti storico-letterarie. La paleopatologia studia, invece, le malattie di un passato più o meno remoto, attraverso l'esame diretto dei resti umani antichi, scheletrici o mummificati. Naturalmente, per i periodi di cui possediamo documentazioni scritte, la paleopatologia utilizza anche le fonti storiche, sempre però come ausilio all'interpretazione dei quadri patologici rilevati direttamente sui resti umani.

Pur essendo una scienza relativamente giovane, essa ha al suo attivo un considerevole numero di ricerche e di studi che hanno permesso di ottenere risultati di notevole importanza.

In sintesi l'indagine paleopatologica riveste un duplice interesse: storico e medico.

1. Storico: perché dall'aspetto e dall'incidenza delle diverse patologie è possibile risalire, in via indiretta, alle abitudini e allo stile di vita delle popolazioni del passato.

2. Medico: perché la ricerca dell'epoca d'insorgenza di alcune importanti malattie attuali, come il cancro e l'arteriosclerosi, e la ricostruzione dell'origine e delle prime vie di diffusione delle malattie infettive non possono che suscitare un altissimo interesse nel campo della medicina.

Negli ultimi trenta anni lo studio delle malattie del passato ha avuto un grande sviluppo. Infatti sono comparse alcune nuove tecnologie di cui la paleopatologia si avvale. Mentre lo studio e la migliore comprensione della patologia del tessuto osseo si sono sviluppati enormemente, tecniche radiologiche fra le più sofisticate come la tomografia assiale computerizzata (TAC) e la ricostruzione virtuale tridimensionale sono state applicate con successo allo studio dei resti umani antichi. La determinazione degli isotopi stabili del Carbonio e dell'Azoto nel tessuto osseo hanno fatto della paleonutrizione una vera scienza, consentendo la ricostruzione dei modelli alimentari del passato. Infine, negli ultimi dieci anni, lo sviluppo della reazione a catena della polimerasi (PCR) ha consentito lo studio del DNA antico (aDNA), cambiando radicalmente l'approccio agli studi di paleogenetica e accrescendo le conoscenze sulle malattie infettive dei nostri predecessori.

Le innovative tecnologie biochimiche, biofisiche e molecolari che oggi contribuiscono allo sviluppo della medicina aprono nuove prospettive anche per lo studio delle patologie del passato. In particolare, le nuove tecnologie molecolari, che consentono di studiare l'informazione genetica contenuta anche in minime tracce di DNA, sono alla base del notevole incremento degli studi sul DNA antico (aDNA), ossia DNA che può essere estratto da resti biologici antichi quali tessuti mummificati, ossa, denti, capelli, etc. L'attuale coscienza e conoscenza dei problemi connessi con lo studio del aDNA, che è spesso scarso, frammentato e soggetto a contaminazioni, ha portato all'identificazione di criteri utili alla verifica dell'autenticità dei risultati. Ciò ha determinato un notevole progresso delle ricerche sul aDNA, aprendo la strada a interessanti studi di paleogenetica e paleogenomica. Ad oggi, comunque, la gran parte di questi studi è ristretta alla descrizione di pochi casi; ciò è ascrivibile, non solo alle difficoltà inerenti lo stato di conservazione del aDNA, ma anche alla rarità di materiale antico riconducibile a precisi contesti storico-culturali. L'esistenza in Italia centro-meridionale di numerose serie di mummie, di epoca variabile tra il tardo medioevo e l'epoca moderna, spesso attribuibili a personaggi storicamente rilevanti, costituisce una grande risorsa per gli studi di paleogenetica e paleopatologia molecolare che possono accrescere considerevolmente le conoscenze disponibili sulle malattie in epoca moderna.

In Italia, contrariamente a quanto si potrebbe pensare, i complessi di mummie e soprattutto le singole mummie, sono relativamente numerosi. Si tratta in genere di deposizioni per lo più di epoca rinascimentale o moderna, ma non mancano quelle medievali; tutte costituiscono un materiale paleopatologico prezioso.

Le mummie si distinguono in due categorie tipologiche: naturali ed artificiali. Le mummie naturali, che costituiscono la maggioranza delle serie italiane, si sono conservate per motivi climatici ed ambientali, senza l'intervento diretto dell'uomo. Le mummie artificiali, come ad esempio le mummie dei sovrani Aragonesi deposte nella Basilica di S. Domenico Maggiore in Napoli, erano appannaggio esclusivo di alcuni gruppi di individui di classe sociale elevata o comunque considerati importanti da parte della comunità, come i re e i santi.

Lo studio paleopatologico delle mummie italiane riveste un altissimo interesse scientifico per la vastità della campionatura, per il perfetto stato di conservazione dei corpi e, talora, per l'importanza dei personaggi storici. La numerosità varia da alcune decine di individui, a diverse migliaia, come per le famose Catacombe dei Cappuccini di Palermo.

Lo studio delle malattie del passato attraverso l'analisi diretta di resti umani antichi è un settore che è venuto sempre più affermandosi a partire dalla seconda metà del secolo scorso, delineando nuovi sviluppi sia in campo metodologico che in nuove acquisizioni di conoscenze storico-mediche, antropologiche, e socio-culturali.

Il rinvenimento e la riesumazione di scheletri e mummie di evo moderno nell'Italia centro-meridionale ha permesso la raccolta di dati obiettivi fondamentali per le informazioni che possono fornire su diverse patologie.

In relazione ai dati paleopatologici già ricavati e sulla base delle fonti storiche sappiamo che tra il XV ed il XIX secolo tra le malattie di carattere epidemico presenti su territorio italiano vi sono la peste, la sifilide, il vaiolo e la tubercolosi. Tali patologie sono indagabili con la lettura di testi medici, letterari e cronache, attraverso cui è stato talvolta possibile effettuare diagnosi retrospettive ed identificare, in base alle descrizioni cliniche e ad una rivisitazione dei quadri nosologici dell'epoca, specifiche malattie contagiose, come nel caso di alcune epidemie descritte dagli autori del mondo classico oggi attribuite presumibilmente a tifo petecchiale. La ricostruzione di una storiografia per la storia delle malattie, in particolare di quelle epidemiche, si ritrova già nei testi di autori antichi (come Aezio d'Amida) ed arabi (Albucasis, Rhazes, Avicenna, etc.); i trattati popolari e medici sulla peste e sugli accorgimenti per una prevenzione in tempi di epidemia, le varie opere sulla sifilide che, a partire dal XVI secolo, ne illustrano il passaggio da una forma virulenta ad un graduale processo di "endemizzazione"; le voci sulle febbri epidemiche nelle opere di medicina e terapeutica, i primi trattati di microbiologia del XIX secolo, costituiscono fonti essenziali per i lavori monografici sulle storie di singole patologie.

Fonti archivistiche quali i documenti amministrativi e gli atti legislativi di igiene pubblica, nonché le cronache ed i giornali, sono indispensabili per la ricostruzione dell'impatto sociale e culturale delle epidemie nel corso della storia, così come i registri degli ospedali e delle ispezioni nei luoghi di ricovero forniscono dati essenziali per un lavoro di statistica dell'incidenza di determinate patologie contagiose.

La quantità di deposizioni funebri permette inoltre uno studio sulle ritualità funerarie e sulle pratiche d'imbalsamazione religiosa dei corpi in evo moderno.

Il rapporto tra sovranità e ritualità della morte nel medioevo e nella prima età moderna si estrinseca nell'ufficializzazione dell'arte dell'imbalsamazione religiosa dei corpi, che nel corso dell'evo moderno viene a prevedere un vero e proprio corpus di tecniche e procedure. A partire dalla metà del XX secolo sono stati sviluppati nuovi filoni di ricerca storica che prendono in considerazione l'analisi delle fonti più disparate per ricostruire il quadro della vita quotidiana nelle diverse epoche storiche, basati sull'interdisciplinarietà delle varie materie e sulla condivisione dei risultati ottenuti con diversi strumenti d'indagine. Nel settore della storia della medicina un esempio importante di questo approccio interdisciplinare è fornito dagli studi condotti tanto su fonti bibliografiche ed archivistiche quanto su quelle paleopatologiche (scheletri e mummie) per ricostruire il rapporto tra abitudini di vita e malattia nel Medioevo e nell'età moderna.

D'altra parte si è riscontrata una sostanziale coincidenza tra le fonti biologiche e le fonti storiche quando è accaduto di confrontare i dati evinti dai reperti ossei con le testimonianze scritte.

Infine, la ricerca tossicologica su reperti alternativi a quelli tradizionali costituisce un importante banco di prova per la tossicologia forense. L'uso di alcune matrici alternative (capelli, sudore) costituisce ormai acquisizione consolidata della disciplina. La utilizzazione di altri tipi di campione, quali i reperti istologici e quelli fissati in formalina, rappresenta un settore nel quale le ricerche sono già iniziate ed hanno dato interessanti risultati. Indagini tossicologiche su tessuti mummificati sono state fin'ora solo episodiche, legate a segnalazioni casistiche. Tali studi hanno dimostrato nelle mummie la presenza di metalli, sostanze organiche complesse e alcune droghe (nicotina, hashish, triazolam, cocaina). Manca ancora però una trattazione sistematica che affronti il problema del prelievo e del trattamento di tali matrici nella fase pre-analitica e, successivamente, che valuti le metodologie più utili dal punto di vista analitico. Il presente progetto intende contribuire a colmare anche questa lacuna.

Testo inglese

Paleopathology, which studies the morphological remains of ancient diseases, has over the past decades become an independent discipline comprising history, archaeology, physical anthropology and pathological anatomy. Therefore, paleopathology is different from the history of medicine, mainly concerned with the history of physicians, from both a biographical and theoretical point of view, and of the therapies, and based exclusively on historical and literary sources. Paleopathology studies the diseases of a more or less recent past, through direct examination of ancient skeletal or mummified human remains. As concerns those periods for which written documentation is available, palaeopathology also resorts to historical sources, but only as an aid to the interpretation of pathological patterns obtained directly from the human remains.

Although a relatively recent science, a considerable number of researches and studies have given important results.

Paleopathology has both a historical and medical interest: historical, because from the features and incidence of the different pathologies it is possible to go back, indirectly, to the habits and life-styles of ancient populations; medical, because study of the onset of some important present-day diseases, such as cancer and arteriosclerosis, and the reconstruction of the origins and early diffusion of infectious diseases, have aroused a strong interest in the field of medicine.

Over the past thirty years the study of ancient diseases has had great international development. Recent international meetings have shown all the new technologies applied in this research field, with a better understanding of bone tissue pathology. Radiological techniques such as computerized tomography (CT) and 3-D CT have been adapted to the study of ancient human remains. Dietary reconstruction, using Carbon and Nitrogen stable isotope ratios, have made palaeonutrition a more exact science. During the last ten years, development of the polymerase chain reaction (PCR) has produced remarkable discoveries on ancient DNA (aDNA),

changing the physiognomy of palaeogenetics and our knowledge of infectious disease in ancient times.

New biochemical and molecular technologies offer a new approach for the study of genetic information contained even in a small amount of DNA, molecule that, under specific conditions, can be preserved in ancient human remains, including mummified tissues, bones, teeth and hair. Ancient DNA (aDNA) studies are subject to problems peculiar to the field. These problems arise as a result of degradation of DNA increasing the risk of preferentially amplifying a contaminant sequence. Recently, in response to the growing awareness of the problems that are associated with the study of aDNA various authenticity criteria have been published. The last few years have seen significant advances in the field of aDNA research opening the era of Paleogenomics. Nevertheless, molecular paleopathology and paleogenetic studies are still limited to single case or small sample sizes. This can be due to the fact that working with aDNA bears some limitations and to the rarity of assemblages of mummies that could be assigned to precise historical contexts.

In Italy, the series of mummies and in particular the single mummies are relatively numerous. They are distributed over the entire Italian territory, from Friuli to Sicily, mainly in the central and southern regions, known to scholars for the perfect preservation of the human bodies. Depositions are generally of the Renaissance, modern, but also medieval periods, and all constitute precious palaeopathological material.

The mummies can be distinguished in natural and artificial mummies.

The natural mummies, which represent the majority of the Italian series, were preserved for climatic and environmental reasons, without man's direct intervention. The artificial mummies, as for example the mummies of the Aragonese princes buried in the Abbey of San Domenico Maggiore in Naples, belonged exclusively to some groups of individuals of the upper classes or people considered important by the community, like kings and saints.

The palaeopathological study of the Italian mummies has a strong scientific interest for the large number of specimens, perfect state of preservation of the bodies, and importance of historical personages. The numbers vary from a few dozens to several thousands, as in the case of the Capuchin Catacombs in Palermo, Sicily.

The study of past diseases through a direct analysis of ancient human remains has been one of the leading sectors in medical history in recent decades, entailing meaningful advances both in methodology as in anthropological and socio-cultural notions.

Findings and exhumations of skeletal remains and mummies from the early modern age in Central and Southern Italy has allowed gathering of essential data on pathologies and diseases in this area. Among the most common infectious diseases in Italy in the 15th-19th centuries were plague, syphilis, smallpox, malaria, tuberculosis and exanthematic typhus.

Such pathologies can be examined by an integrated approach - involving medical and literary texts, chronicles and other documents that have allowed retrospective diagnosing of specific infectious diseases. These have obviously to be placed in the context of past nosologies, and some redefinitions are needed - as in the case of ancient 'plague'.

Useful notions in reconstructing the history of diseases can be read in ancient authors, especially in those belonging to the Byzantine (as Aetius) or Arab medicine (Albucasis, Rhazes, Avicenna, etc.). Among the sources for remote history of pathologies, we can mention lay and medical tracts on plague and on preventative medicine, works about syphilis - that show a first phase virulence, followed by an 'endemization' process - chapters on 'fevers' in medical and therapeutical works, the early works on microbiology in the 19th century.

Archival sources, such as administration records, public health regulations, as well as newspapers and chronicles, are a necessary means for achieving a reconstruction of the social and cultural impact of epidemics. Hospital registrations and inspections also may offer data on the incidence of contagious and parasitic diseases.

The substantial number of funerary depositions also allows to study funerary rituals, the disposal of corpses and their embalming in the early modern age.

The relationship between sovereignty and burial rituals in the Middle Age and in the Renaissance and Early Modern age is well exemplified by the development of an 'official' art of ritual embalming. In the early 20th century, beginning with the French Annales historiography, historical research has developed new methods for the reconstruction of material everyday life, taking into account archival and biographical sources.

An interdisciplinary approach is thus required - also in the field of the history of medicine - as testified by studies performed using both bibliographical and archival sources and paleopathological findings (skeletal remains and mummies) in order to assess the relationship between lifestyle and illness during the Middle and Modern Ages.

On the other side, the comparing of paleopathological data with written testimonies has shown a meaningful convergence of results.

Finally, the use of alternative matrices is an important task for forensic toxicology. The use of other type of materials, as istological and fixed samples, was object of some studies with interesting results. Toxicological studies on mummified samples are only episodic and connected with caustic segnalations. These studies have demonstrated the presence in mummified tissue of metals, complex organic substances, and different drugs (nicotine, hashish, triazolam, cocaine). There is a lack on systematic approach to this problem, concerning both pre-analytical and analytical steps.

In conclusion, the project aims at implementing the results obtained through the paleopathological and paleogenetic study with the historical approach. The expected results are the reconstruction of a pathological overall view of the analyzed individual corpses. This will allow to trace the origins and evolution - that is, changes in the pathocenosis (Grmek: the nosological pattern in a given population in a specific epoch and geographical context) - of diseases that are still active.

12 - Articolazione del Progetto e tempi di realizzazione

Testo italiano

Le statistiche fornite dall'OMS, dagli Osservatori Regionali Italiani e da associazioni che si occupano di medicina transculturale denunciano infatti la diffusione di tbc, sifilide e patologie dermatologiche infettive, in particolare tra le comunità di cittadini immigrati.

Anche in relazione a questi dati di "riemergenza", il presente progetto intende presentarsi come prosecuzione degli studi svolti nello svolgimento dei Progetti COFIN 2003 e 2005 per inquadrare storicamente la comparsa e di indagare la diffusione di dette patologie in Italia ed in Europa, a partire dall'evo moderno sino alla prima età contemporanea, utilizzando materiale biologico ed umano unitamente a fonti documentarie scritte.

In particolare, la quantità delle deposizioni funebri, tra cui le mummie dei principi e nobili Aragonesi conservate nella Basilica di San Domenico Maggiore in Napoli, quelle dei Duchi di Urbino, di alcuni esponenti della famiglia Medici di Firenze, permette di estendere ed approfondire gli studi storico-medici sia sulle patologie riscontrate sui resti umani analizzati, sia su quelle che verranno individuate sui reperti attualmente in corso di analisi, che sulle salme recentemente riesumate, attraverso lo spoglio di materiale librario ed archivistico.

Il presupposto del progetto è che l'importanza scientifica dei dati biologici, medici e storici ottenibili dalle indagini paleopatologiche e paleogenetiche condotti sulle mummie aumenti proporzionalmente alla disponibilità di testimonianze scritte, coeve ai singoli individui e pertinenti ai contesti storici, culturali, sociali e sanitari degli individui stessi.

Tutte queste patologie sono indagabili attraverso un lavoro trasversale di confronto dei dati paleopatologici con i risultati delle ricerche su fonti documentarie, storiche ed archivistiche, per la ricostruzione di tutti quei fattori ambientali e sociali che predisposero e contribuirono all'espansione di talune malattie infettive, sino a determinare epidemie e pandemie.

Saranno infatti proseguiti gli studi sulla sifilide, sul vaiolo, sulla tubercolosi e sulla malaria, confrontando i campioni già in corso di analisi con quelli rinvenibili su altro materiale umano in relazione alle fonti letterarie, mediche ed archivistiche, per ricostruire la storia patologica personale di singoli individui e fornire elementi nuovi per la descrizione ed interpretazione delle due malattie e degli approcci terapeutici in epoca moderna. L'analisi della corrispondenza tra stili di vita e condizioni igienico-sanitarie ed insorgenza di malattia nella società moderna permette uno studio retrospettivo più efficace, nonché la ricostruzione delle relazioni tra ambiente - agenti patogeni - uomo nella storia.

In Italia, contrariamente a quanto si potrebbe pensare, i complessi di mummie sono relativamente numerosi. La loro distribuzione comprende tutto il territorio italiano, dal Friuli alla Sicilia, con una netta prevalenza per le regioni centro-meridionali, note da tempo agli studiosi per la presenza di complessi caratterizzati dalla perfetta conservazione dei corpi umani. Si tratta in genere di deposizioni per lo più di epoca rinascimentale o moderna, ma non mancano quelle medievali; tutte costituiscono un materiale paleopatologico prezioso.

Lo studio paleopatologico delle mummie italiane riveste un altissimo interesse scientifico per la vastità della campionatura, per il perfetto stato di conservazione dei corpi e, talora, per l'importanza dei personaggi storici rappresentati.

La numerosità varia da alcune decine di individui a diverse migliaia, come per le famose Catacombe dei Cappuccini di Palermo.

La distribuzione cronologica dei complessi di mummie in Italia è compresa, allo stato attuale delle ricerche, fra il XIII ed il XX secolo, con una maggiore prevalenza di serie databili al XVIII e al XIX secolo.

Le mummie si distinguono in due categorie tipologiche: naturali ed artificiali.

Le mummie naturali, che costituiscono la maggioranza delle serie italiane, come ad esempio la famosa mummia di Santa Zita a Lucca (XIII secolo), si sono conservate per motivi climatici ed ambientali, senza l'intervento diretto dell'uomo.

Le mummie artificiali, come ad esempio le mummie dei sovrani Aragonesi deposte nella Basilica di S. Domenico Maggiore in Napoli, erano appannaggio esclusivo di alcuni gruppi di individui di classe sociale elevata o comunque considerati importanti da parte della comunità, come i re e i santi.

Un esempio di mummie artificiali tra i più importanti fino ad ora scoperti, sulle quali sono stati effettuati dei processi di vera e propria imbalsamazione, è costituito sicuramente dalla serie rinascimentale di S. Domenico Maggiore in Napoli. La monumentale sacrestia di S. Domenico Maggiore custodisce, su un corridoio pensile posto a circa 5 metri d'altezza che corre su tre lati della sala, prossimo alla volta, 38 casse lignee contenenti i corpi di 10 re e principi aragonesi ed altri nobili

napoletani deceduti tra la seconda metà del XV fino a tutto il XVI secolo. Questa serie di mummie è unica in Italia, non solo per l'antichità e per l'ottimo stato di conservazione dei corpi, ma anche perché si tratta di personaggi storici di primaria importanza, tra i quali spicca il re Ferrante I d'Aragona. Attualmente in Europa è nota una sola serie di mummie di questo tipo a Vienna, quella delle Catacombe dei Cappuccini, dove erano stati posti i resti mortali appartenenti a imperatori e principi Asburgici.

Una serie ugualmente importante, solo parzialmente indagata, è quella dei Granduchi dei Medici, nella Basilica di S. Lorenzo in Firenze, comprendente 50 deposizioni databili dal XVI alla prima metà del XVIII secolo. I corpi, in molti casi imbalsamati e sepolti nella cripta delle Cappelle Medicee, sono ancora in discreto stato di conservazione, come risulta da due ricognizioni effettuate nel 1857 e nel 1948 e dai primi risultati degli effettuati nell'ambito del Progetto Medici dal 2004 al 2006, e non sono mai stati studiati in maniera sistematica. E' da ritenere che lo studio paleopatologico di queste mummie potrà accrescere considerevolmente le conoscenze attualmente disponibili sulle malattie, sulle abitudini di vita e sulla personalità dei vari componenti la dinastia dei Medici, ovviamente molto importante dal punto di vista storico.

Un'altra importante serie di mummie rinascimentali è quella della Chiesa di S. Chiara di Urbino, che costituiva il luogo di sepoltura dei duchi di Urbino, appartenenti alla famiglia Della Rovere. Durante una recente missione paleopatologica sono stati rinvenuti i resti di: Francesco Maria Della Rovere, duca di Urbino, Eleonora Gonzaga, Giulio Della Rovere, cardinale, Lavinia e Giulia Varano. Si tratta di mummie artificiali e naturali parzialmente scheletrizzate appartenenti ad importanti esponenti del Rinascimento italiano.

Una cospicua serie di mummie naturali, per la formazione delle quali ha agito il clima particolarmente caldo e secco della Sicilia, è quella della chiesa di S. Maria della Grazia in Comiso. Una cappella funeraria, denominata "la chiesa dei morti", che vi fu annessa all'inizio del XVIII secolo, custodisce 50 corpi mummificati depositi in loculi aperti sulle due pareti laterali. Sono quasi tutti individui di sesso maschile, ma di diverse età. Si tratta dei resti mortali di frati Cappuccini o di laici appartenenti al Terzo Ordine dei Cappuccini. Venti mummie recano un cartiglio con il nome dell'individuo e la data del decesso. Tutte le date di morte sono comprese tra il 1742 e il 1838.

Una recente indagine, effettuata sul campo nella Sicilia orientale, ha permesso l'individuazione in provincia di Messina di altri 25 siti conservanti ancora corpi mummificati, per un totale di alcune centinaia di individui, di epoca compresa fra il XVIII e la prima metà del XIX secolo.

Al di sotto della sacrestia della Chiesa della SS.ma Trinità in Popoli (Pescara) è stato di recente scoperto un locale per l'inumazione dei morti, in cui sono conservati diversi individui, in parte mummificati ed in parte scheletrizzati. La serie comprende almeno otto individui in parte scheletrizzati ed in parte mummificati, in buone condizioni di conservazione. La possibilità che si tratti di mummie naturali con preservazione degli organi interni, rappresenta un valido presupposto per uno studio paleopatologico.

Il complesso di resti umani scheletrici e mummificati della chiesa di San Sebastiano in Navelli (L'Aquila) fu scoperto casualmente all'inizio degli anni '80 in seguito al crollo di alcuni pavimenti della chiesa e costituisce una serie assai cospicua dal punto di vista numerico. Le condizioni ambientali del sito, dovute all'altitudine ed alla secchezza del clima, hanno infatti permesso la conservazione di un centinaio di corpi, stratificatosi nei secoli.

La serie di mummie naturali di Goriano Valli (L'Aquila) comprende quattro individui anonimi mummificati, rinvenuti nel cimitero adiacente il convento di San Giorgio degli Osservanti (XVIII secolo) in Goriano Valli (L'Aquila). Trattasi di mummie naturali in buone condizioni di conservazione, due di sesso maschile e due femminile, risalenti al XIX secolo.

La serie di mummie della Chiesa dei Santi Gesù e Maria di Borgo Cerreto (Spoleto) comprende un materiale di elevato interesse scientifico e paleopatologico, consistente in ben dieci corpi mummificati naturalmente in buono stato di conservazione, in altri quattro corpi in condizioni di conservazione meno buone e in almeno dieci individui quasi completamente scheletrizzati, databili in gran parte, sulla base dello stile delle vesti, al XVIII secolo. Alcuni individui sembrano anche più antichi. La serie presenta strette analogie con la celebre raccolta di mummie naturali di Ferentillo, superandola però a mio parere per importanza in quanto le mummie di Borgo Cerreto non sono state decontestualizzate, essendo state salvate con tutto il loro corredo.

Il progetto concerne il rilevamento paleobiologico sistematico su questi e su altri campioni di mummie dell'Italia centro-meridionale. La ricerca paleopatologica comprenderà l'individuazione di tutte le stigmati che hanno lasciato traccia sui resti umani antichi, scheletrici o mummificati. L'obiettivo è quello di diagnosticare le malattie dei singoli individui, per meglio definirne la patogenesi di appartenenza, cioè l'insieme delle malattie di una determinata popolazione in un dato ambiente e in una data epoca (Grmek). In seguito sarà possibile confrontare i dati ottenuti con i diversi modelli epidemiologici noti.

La ricerca paleopatologica si articolerà in una serie di indagini specialistiche che comprenderanno: l'esame macroscopico, radiologico ed istologico dei resti umani; l'esame dell'apparato stomatognatico, indagine che consente non solo lo studio della patologia orale ma permette anche di avere importanti informazioni sullo stato generale di salute della popolazione, sulla alimentazione, sulle abitudini igieniche, ecc.; il rilevamento dei diversi indicatori di stress, come le strie di Harris o di arresto di crescita, rilevabili con l'esame radiologico delle tibie, e che ci consentono di riconoscere i periodi di temporaneo arresto del normale accrescimento scheletrico a causa di malattie intercorrenti o di periodi di malnutrizione; tali rilievi ci permetteranno di individuare le età più a rischio e la formulazione di ipotesi epidemiologiche; le indagini paleonutrizionali, tramite la ricerca, mediante spettroscopia (MS) di massa e ad assorbimento atomico (AAS), degli isotopi stabili e di alcuni elementi in traccia, presenti ancora nei resti ossei; l'individuazione di eventuali malformazioni di origine genetica presenti in più individui potrà permettere, in collaborazione con i genetisti, la determinazione del grado di parentela e quindi la penetrazione della patologia.

In particolare, saranno effettuati studi di paleopatologia e paleogenetica molecolare, focalizzati su specifiche patologie infettive e su analisi filogenetiche. Tra le malattie infettive verranno studiate la sifilide, la malaria e la tubercolosi, malattie diffuse in Italia nei secoli XV-XIX e che oggi rappresentano patologie riemergenti. Scopo della ricerca è quello di ottenere dati paleogenetici sui Treponemi e Micobatteri utili per la definizione dell'origine delle patologie da essi causate, per ottenere dati circa l'antichità, l'evoluzione e la variabilità genetica dei ceppi nel corso del tempo. Lo studio molecolare volto alla ricerca di sequenze riferibili ai diversi patogeni sarà condotto a partire dai campioni di mummie con lesioni compatibili con eziologia infettiva già identificati dall'Unità di Ricerca di Pisa. In letteratura scientifica sono ormai disponibili numerosi esempi di identificazione di batteri patogeni in mummie e resti scheletrici umani attraverso l'esame del aDNA. Lo studio molecolare dei complessi di resti umani mummificati sarà inoltre indirizzato a studi di paleogenetica volti ad ottenere informazioni su eventuali relazioni genetiche fra individui indagabili nella linea materna attraverso lo studio della regione ipervariabile di controllo del DNA mitocondriale. Seguendo un approccio consolidato in ambito forense, le identificazioni degli individui e le loro relazioni genetiche verranno investigate anche analizzando i genotipi ottenuti esaminando loci nucleari polimorfici, in particolare i miniSTR, regioni ripetitive analizzabili con ampliconi di ridotte dimensioni. Nel caso di campioni in cui il DNA risulti estremamente frammentato si procederà all'analisi di specifici SNPs ad elevato potere di discriminazione nella popolazione italiana. Nel presente progetto ci proponiamo di utilizzare la spettrometria di massa (MALDI- ToF) per l'analisi degli SNPs. La possibilità di discriminare i singoli SNPs direttamente in base alle caratteristiche fisiche, senza dover ricorrere all'uso di sonde fluorescenti o amplificazioni alleliche, rende la spettrometria di massa una metodo di analisi estremamente attraente nello studio del aDNA. Nell'insieme, queste ricerche possono essere di rilievo sia sotto il profilo metodologico che sotto il profilo storico, considerando che verranno svolte per genealogie di famiglie, come i Medici di Firenze, di particolare importanza nel contesto socio-culturale dell'Italia rinascimentale. Il recente ritrovamento nelle cappelle Medicee di Firenze (Prof. Fornaciari) di resti scheletrici mummificati di infanti e bambini rende le indagini molecolari uno strumento indispensabile al fine di stabilire l'identità e le relazioni familiari degli individui infantili.

Infine, saranno anche create genoteche di DNA di illustri personaggi storici. La possibilità di conservare in condizioni ottimali il aDNA offre l'opportunità di avere a disposizione materiale per specifiche ricerche. I campioni di aDNA corredati di informazioni di carattere patologico e storico potranno essere a disposizione della comunità scientifica per effettuare indagini diacroniche circa l'origine di specifiche patologie, tracciare la loro evoluzione correlando i dati ottenuti dall'indagine dei reperti del passato con i dati che si accumuleranno su campioni biologici contemporanei.

In conclusione gli studi comprenderanno: antropologia, paleonutrizione, anatomia patologica, istologia, istochimica, immunoistochimica, tossicologia, microscopia elettronica, identificazione di agenti patogeni antichi e, in particolare, dei parassiti macroscopici e microscopici.

L'intento ultimo è quello della ricostruzione biologica globale delle antiche popolazioni dell'Italia centro-meridionale.

Testo inglese

Infectious diseases - long considered a mere nightmare of the past - have recently reconquered the centre of the scene, also due to global phenomena such as climate change and migration. As a consequence, WHO has implemented on June 22nd, 2007 an emergency plan for the control of infectious diseases of the respiratory system, especially directed towards drug-resistant and multidrug-resistant tuberculosis (Mdr-Tb and Xdr-Tb). Dermatological and venereal diseases as syphilis have also come back to the Western world, and are especially but not uniquely present in immigrants' communities.

The project aims at integrating data about recent developments with research at a historical and paleopathological level. The project is in continuity with COFIN Projects 2003 ("Malattie e regime di vita nell'Italia centro-meridionale dei secoli XIII-XIX: fonti biologiche e storico-letterarie"). Biological and documentary evidence will be now gathered and used in order to better assess the origin and diffusion of the aforementioned pathologies in Italy and in Europe, beginning with the early modern age (15th century) and arriving to the contemporary (19th-20th centuries).

The project is based on the assumption that the possibility of correctly reading biological, medical and historical data obtained through paleopathological and paleogenetic analysis is in direct proportion to the availability of textual evidence produced in the sociohistorical, cultural and medical contexts where the individuals whose remains are being examined were living.

A comparative methodology will undoubtedly prove useful in comparing pathological evidence on syphilis, smallpox, tuberculosis and malaria with new evidence obtained through analysis on the new findings; a further comparison will be established with information obtained through literary, medical and archival sources. The pathological history of single individuals will help to shed new light on the history of diseases and their therapies. Autoptic data on tubercular lesions will be used as a significant information in a research on historico-medical sources, in order to assess the aetiological notions and the clinical approach to the disease in history.

A retrospective survey of the complex relationship linking environment, pathogenetic factors and human history is only feasible by comparing life styles and habits

with health and public health conditions. The Unit will thus perform three main tasks:

a) research on specific pathologies. This will be obtained by thoroughly examining learned treatises in the fields of early modern medicine, therapy and surgery. This will enable to assess the links between life conditions, diseases and therapies that were a special feature of the context where the celebrated and the unknown individuals whose remains are examined lived. The cooperation with the Biblioteca Lancisiana in Rome will allow research on hitherto unpublished *consulti* by Giovanni Maria Lancisi on infectious diseases.

b) data analysis on the diffusion and virulence on the chosen infectious pathologies (syphilis, tuberculosis) in the Renaissance and early Modern Age, as related to environmental and social factors. The data will be compared to current epidemiological data on the same pathologies.

c) reconstruction of funerary and burial rituals, both from a historical as form an anthropological and cultural point of view. Data about rituals and ceremonies will be obtained by researching on burials, as well as on documentary sources. A special attention will be devoted to the development of special preservation and embalming techniques in Lombardia in the late 19th century, building on literary and textual sources.

Analysis of textual and archival sources about the individuals whose remains are extant allows to check biomedical data against biographies, chronicles and case histories. This will enable us to construct lexica of nosographic terms in the textual sources and to establish links between genres of medical writing.

Paleomicrobiology as a special branch of paleopathology allow retrospective diagnoses for infectious diseases, as well as the collecting of epidemiological data that can shed new light on ancient history of diseases, of their pathohetic factors and specific carriers, in their interplay with environment and individuals.

On the other side, historico-medical and archival sources offer detailed information on the chronology and the ways of diffusion - as well as on symptomatology, clinical aspects and therapeutic treatment - of the chosen pathologies. The study of human remains allows comparison on a chronological basis; it also enables research on the economic and social impact - as well as on the geography - of epidemics and pandemics, with a special emphasis on environmental and climatic contexts and life conditions.

In Italy, the series of mummies and in particular the single mummies are relatively numerous. Their distribution comprises the entire Italian territory, from Friuli to Sicily, mainly in the central and southern regions, known to scholars for the perfect preservation of the human bodies.

The depositions are generally of Renaissance or modern, but also medieval, and all constitute precious palaeopathological material.

The palaeopathological study of the Italian mummies has a strong scientific interest for the large number of specimens, perfect state of preservation of the bodies, and importance of historical personages. The numbers vary from a few dozens to several thousands, as in the case of Catacombs of the Capuchins in Palermo.

The chronological distribution of the various series of Italian mummies currently ranges between the 18th and 20th centuries.

The mummies can be distinguished into natural and artificial mummies.

The natural mummies, which represent the majority of the Italian series, as for example the famous mummy of Santa Zita in Lucca (13th century), were preserved for climatic and environmental reasons, without man's direct intervention.

The artificial mummies, as for example the mummies of the Aragonese princes buried in the Abbey of San Domenico Maggiore in Naples, belonged exclusively to some groups of individuals of the upper classes or people considered important by the community, like kings and saints.

One of the most important examples of artificial mummies so far discovered and submitted to real processes of embalming is certainly that of the Renaissance series of San Domenico Maggiore.

The monumental sacristy of San Domenico Maggiore contains, on a pending corridor placed at 5 metres of height running along three sides of the hall, near the vault, 38 wooden coffins containing the bodies of 10 among Aragonese kings and princes and other Neapolitan nobles who died between the second half of the 15th and the 16th century. This series of mummies in Italy is unique, not only for the ancient and excellent state of preservation of the bodies, but also because the historical personages were of primary importance and included, among others, the king Ferdinand of Aragon. The only series of mummies of this type currently known in Europe is the Catacomb of the Capuchins in Vienna, which contains the mortal remains of Apsburg emperors and princes.

A similar, important series of mummies is that of the Medici House, in the Basilica of S. Lorenzo in Florence. About 50 bodies of the Medici grand dukes, in most cases embalmed and buried in the crypts of the Medici Chapels, are still in good state of preservation and have never been examined systematically. Only at the end of the 40's the corpses were submitted to a brief anthropological study.

The palaeopathological study of the bodies would increase considerably the knowledge currently available about the diseases and life habits, as well as the personality of the members of that dynasty, fundamental for the Italian Renaissance.

Another important series of Renaissance mummies can be found in the church of Santa Chiara of Urbino, where the Dukes of Urbino, belonging to the Della Rovere family, were buried. During a recent palaeopathological mission, the remains of Francesco Maria Della Rovere, Duke of Urbino, Eleonora Gonzaga, the Cardinal Giulio della Rovere, Lavinia and Giulio Varano were recovered. The mummies, some artificial, others natural and partially skeletonized, belong to important personages of the Italian Renaissance.

The bodies of the Church of Santa Maria delle Grazie represent a considerable series of natural mummies due to the particularly hot and dry climate of Sicily. A funerary chapel, named "the chapel of the dead", annexed to the church at the beginning of the 18th century, contains 50 mummified corpses buried in open coffins along the two lateral sides. Almost all the individuals, males of different age, were Capuchin friars or laymen of the Third Order of the Capuchins. Twenty of the mummies are labelled with names of the individuals and dates of death, ranging between 1742 and 1838.

Below the sacristy of the Church of Santissima Trinità at Popoli (Pescara), a space for the burial has been recently discovered, which contains various individuals among which 8 individuals, partly skeletonized, and partly mummified, in good preservation conditions. The mummies, probably natural with good preservation of the internal organs, are interesting for palaeopathological studies.

The complex of human skeletal and mummified human remains of the church of San Sebastiano in Navelli (Aquila) was discovered by chance at the beginning of the 80's, following the fall of some of the floors of the church and represents an important series from a numerical point of view. The environmental conditions of the site, due to the height and dry climate, made it possible to preserve around one hundred bodies, stratified over the centuries.

The series of natural mummies of Goriano Valli (L'Aquila) includes four anonymous mummified individuals, recovered in the cemetery adjacent to the convent of San Giorgio degli Osservanti (18th century) in Goriano Valli (L'Aquila). These natural mummies, two males and two females in good preservation conditions, date back to the 19th century.

The series of mummies of the Church of the Saints Gesù e Maria of Borgo Cerreto (Spoleto) includes interesting scientific and palaeopathological material, which consists of ten naturally mummified bodies in good preservation conditions, in another four less well-preserved, and at least ten completely skeletonized bodies, whose style of clothing helps date them back to the 18th century. Some of these individuals seem even more ancient. The series presents many analogies with the famous collection of natural mummies of Ferentillo, but is more important since the mummies of Borgo Cerreto have been saved with their entire apparatus.

The project concerns the systematic palaeopathological research carried out on samples of mummies of central and southern Italy. The historical and palaeopathological study will include the identification of all the stigmata which have left a sign on ancient human remains, both skeletonized or mummified.

The research will be supported by a number of specialist approaches, from macroscopic study to palaeonutrition, to molecular biology.

In particular, the aDNA study will concern the molecular paleopathology of infectious diseases, paleogenetics and phylogenetic analyses of the Italian mummies of Modern Age. Among infectious diseases, we will focus on the studies of syphilis, malaria and tuberculosis. The specific interest in these diseases is motivated not only because these diseases are well documented to be present in Italy in the XV-XIX centuries but also because, far from being a nightmare of the past, they have recently received attention as they represent re-emerging infections. Osteological and histological evidences of syphilis, malaria and tuberculosis are frequently found in the mummies investigated in this study. For these mummies, we will proceed to the selection and sampling of the tissues presenting lesions suggesting infectious disease in order to search for DNA of specific pathogens, including *Treponemas*, *Plasmodia* and *Mycobacteria*. Aim of this investigation is to obtain paleogenetic data useful to define the origin of the associated diseases, to establish the antiquity, evolution and genetic variability of pathogens during ages.

The molecular paleogenetic investigation of mummified human remains will be addressed to clarify genetic relationships among individuals through maternal lineage, by analysing the hypervariable control region of the mitochondrial DNA. Moreover, following a forensic approach, the identification of individuals and their genetic relationship will be investigated by analysing the genetic profiles obtained by amplifying short tandem repeat (STR) loci analysing and, in particular, repeat sequences amplified in short fragments, i.e. miniSTR. In the presence of highly degraded DNA single nucleotide polymorphisms (SNPs), highly informative for the Italian population, will be examined. In this project, we plan to analyse SNPs by mass spectrometry (MALSI-ToF). MALDI-based analysis of SNPs directly measures a physical property of the allele, avoiding all potential source of doubt or error due to the use of indirect detection as measuring a fluorescent label attached to a product of the allele differentiating reaction, thus making mass spectrometry appealing in aDNA studies. These studies are particularly relevant in case of mummified individuals referable to known and historically important families, such as the Medici family of Florence. Very recently, Prof. Fornaciari (University of Pisa) discovered, in the crypt of the Mausoleum of the Grand Dukes of the Medici Family, small coffins of children aged between 0 and 5 years. In this context, DNA analysis represents a fundamental tool for the identification of very young human remains. Moreover, taking advantage of previous mitochondrial DNA genealogies analyses conducted on a population-based from the area of Florence, we will be able to investigate the genetic contribute of the Medici family to the genetic pool of the population in Florence. Finally, DNA libraries of historical relevant individuals are planned to be created in order to preserve aDNA for specific research and future studies. aDNA samples with accompanying historical and pathological information will be available for diachronic investigations about the origin and the evolution of specific pathologies, by correlating data obtained from the analyses of ancient remains with those from modern samples.

Comparison of the data obtained from the contemporary and the following populations will make it possible to draw up a dynamic pattern, showing the ancient pathocenosis evolution during the Renaissance and Modern Ages. This part of the project will be made feasible by comparing the data obtained from palaeopathological studies with those of historical documents.

The biomedical study of such a great number of individuals is fundamental for the general enrichment of current knowledge of the environment, life habits and diseases of ancient Italy.

13 - Ruolo di ciascuna unità operativa in funzione degli obiettivi previsti e relative modalità di integrazione e collaborazione

Testo italiano

L'Unità di Paleopatologia di Pisa (Prof. Fornaciari) prevede uno studio su più livelli, a partire dall'archeologia funeraria, all'esame antropologico, paleopatologico e radiologico dei corpi.

Le indagini di laboratorio comprenderanno: antropologia, paleonutrizione, parassitologia, anatomia patologica, istologia, istochimica, immunoistochimica, microscopia elettronica ed identificazione e tipizzazione di agenti patogeni antichi.

Infine, particolare riguardo verrà rivolto anche agli aspetti etici e legali legati alla conservazione e all'uso di materiale biologico umano a scopi di ricerca.

La ricerca paleopatologica si articolerà in una serie di indagini specialistiche che comprenderanno: l'esame macroscopico, radiologico ed istologico dei resti umani; l'esame dell'apparato stomatognatico, indagini che consente non solo lo studio della patologia orale ma permette anche di avere importanti informazioni sullo stato generale di salute della popolazione, sulla alimentazione, sulle abitudini igieniche, ecc.; il rilevamento dei diversi indicatori di stress, come le strie di Harris o di arresto di crescita, rilevabili con l'esame radiologico delle tibie, e che ci consentono di riconoscere i periodi di temporaneo arresto del normale accrescimento scheletrico a causa di malattie intercorrenti o di periodi di malnutrizione; tali rilievi ci permetteranno di individuare le età più a rischio e la formulazione di ipotesi epidemiologiche; le indagini paleonutrizionali, tramite la ricerca, mediante spettroscopia di massa (MS), degli isotopi stabili del Carbonio e dell'Azoto, presenti ancora nei resti ossei; l'individuazione di eventuali malformazioni di origine genetica presenti in più individui potrà permettere, in collaborazione con i genetisti, la determinazione del grado di parentela e quindi la penetranza della patologia.

Sui campioni prelevati a scopo tossicologico, si provvederà alle analisi volte alla ricerca dei composti organici non volatili e dei composti metallici. I dosaggi saranno effettuati previa sperimentazione di diverse tecniche di pretrattamento, (solventi, soluzioni tampone, digestione enzimatica o a pH controllato etc.) allo scopo di bilanciare le esigenze di decontaminazione esterna con gli obiettivi di selettività e sensibilità indispensabili nelle indagini su matrici mummificate.

Seguirà la validazione di una metodologia estrattiva in anche in SPE o in SPME, ottimizzate per il rilievo dei composti organici non volatili. L'analisi strumentale si avvarrà della spettrometria di massa (GC/MS in SIM) con standard interni deuterati.

Per l'interpretazione del dato analitico saranno adottati i criteri proposti dall'International Association of Forensic Toxicologists (TIAFT), poiché già oggetto di consenso e periodicamente sottoposti alla validazione da parte della comunità scientifica.

L'Unità di Storia della Medicina di Roma (Prof.ssa Angeletti) si propone di affrontare saranno rivolti a quattro settori specifici:

A) Raccolta di dati biografici e storici inerenti gli individui e le mummie riesumate dall'equipe di Paleopatologia dell'Università di Pisa, attraverso lo spoglio di fonti librerie, archivistiche e documentarie; verranno pertanto condotte ricerche su:

1) 15 mummie della Famiglia della Rovere, Duchi di Urbino, rinvenuti nella Chiesa di S. Chiara di Urbino (XVI-XVII secolo);

2) Serie di mummie della Famiglia Medici riesumate nella Basilica di S. Lorenzo a Firenze (XVI-XVIII secolo);

3) 50 mummie naturali conservate nella Chiesa di S. Maria della Grazia in Comiso (Ragusa), databili tra il XVIII e XIX secolo;

4) 8 individui del periodo rinascimentale, in parte mummificati ed in parte scheletrizzati, conservati nella Chiesa della SS.ma Trinità in Popoli (Pescara);

5) 90 scheletri e mummie riesumate nella Chiesa di San Sebastiano in Navelli (L'Aquila) della fine del XVIII secolo;

6) 4 mummie naturali, risalenti al XIX secolo, conservate nel cimitero adiacente il convento di San Giorgio degli Osservanti a Goriano Valli (L'Aquila);

7) serie di mummie della Chiesa dei Santi Gesù e Maria di Borgo Cerreto (Spoleto), tra cui 10 corpi naturalmente mummificati, 4 mummie in condizioni di conservazione meno buone e circa 10 individui quasi completamente scheletrizzati (XVIII secolo);

8) serie di mummie dei principi Aragonesi e di Nobili Napoletani conservati nella Basilica di San Domenico Maggiore in Napoli, databili tra il XV ed il XIX secolo.

Il fine è quello di ricostruire la storia di specifiche patologie, attraverso lo studio diacronico di trattati di medicina, terapia e chirurgia di evo moderno, e di stabilire una relazione tra condizioni di vita, malattie e terapie, specifiche dei contesti sociali in cui vissero i personaggi storici e gli individui sconosciuti cui sono riferibili le mummie finora rinvenute. Si intende, a tal proposito, avviare una collaborazione tra la Sezione di Storia della Medicina dell'Università "La Sapienza" di Roma e la Biblioteca Lancisiana, che si estrinsecherà nell'analisi di Consulti ancora inediti di G.M. Lancisi relativi alle malattie infettive.

B) Analisi dei dati sulla diffusione e virulenza in evo moderno di specifiche patologie infettive (sifilide, tubercolosi e malaria) in relazione a fattori ambientali e sociali in confronto al loro attuale impatto nella società moderna;

C) Approfondimento degli aspetti antropologico-culturali, sociali e storici relativi alle ritualità funerarie ed all'imbalsamazione dei corpi attraverso il confronto dei ricavi dallo studio diretto delle mummie, delle sepolture e dei corredi funebri con le indicazioni fornite da testi medici antichi, medievali e moderni sui trattamenti funerari e conservativi dei cadaveri nelle varie epoche.

D) Ricognizioni di mummie e ricerche documentarie nel territorio lombardo (Brescia-Milano), in ragione di alcune peculiarità delle tecniche di conservazione dei corpi elaborate, in questa zona, nella seconda metà dell'800.

L'Unità di Paleobiologia Molecolare di Camerino (Prof. Rollo) intende valutare la conservazione del DNA batterico in resti umani mummificati usando un approccio innovativo (sequenziamento massivo).

Ci si baserà inizialmente sul modello del DNA della flora intestinale umana precedentemente studiato da questo gruppo di ricerca nelle mummie glaciali utilizzando tecniche convenzionali.

Il primo passo sarà estrarre il DNA da campioni del contenuto intestinale di mummie, opportunamente scelte, utilizzando un metodo di estrazione messo a punto di recente.

Le operazioni di estrazione e di preparazione delle reazioni di PCR avverranno in un laboratorio dedicato esclusivamente alla manipolazione del DNA antico.

Il progetto prevede in particolare la ricerca del DNA di *H. pylori*.

Per la sua distribuzione globale *H. pylori* si presta ad essere utilizzato come sistema-modello per studiare la conservazione del DNA dei patogeni gram-negativi. Per quanto riguarda l'identificazione di *H. pylori* nel materiale archeologico si possono utilizzare le sequenze di diversi geni del cromosoma batterico in aggiunta a quello per l'rRNA 16S.

Seguirà il sequenziamento massivo diretto del DNA.

A questo proposito il nostro soggetto più importante è il già citato Iceman (3350-3100 a.C.). Disponiamo di 6 nuovi campioni intestinali della mummia da utilizzare per questo progetto. Per sottoporre direttamente il DNA estratto dai campioni intestinali alla procedura di sequenziamento massivo potrebbero essere necessarie alcune piccole modifiche al protocollo di estrazione allo scopo di ottimizzare la resa, intesa come numero di sequenze prodotte per unità di campione. Le sequenze ottenute verranno poi filtrate utilizzando un software specifico, separando quelle di origine umana che verranno studiate separatamente. Per le sequenze restanti verrà utilizzato un software di ricerca in banca-dati (BLASTX, BLASTN) in modo da classificare ogni frammento di DNA al corretto livello tassonomico. Verrà utilizzato anche software specifico per le applicazioni in metagenomica quale MEGAN e IMG/M.

Infine verrà effettuata una verifica indipendente dei risultati di altri gruppi

Tra i compiti di questa unità operativa vi sarà anche quello di verificare i risultati ottenuti da altri gruppi che operano nell'ambito del progetto. Oltre alla semplice ripetizione degli esperimenti fatti negli altri laboratori, si potrà operare sulla base dei dati delle librerie del gene per l'rRNA16S prodotte. Sarà possibile, per esempio, controllare se il ritrovamento del DNA di un determinato patogeno è, o meno, coerente con la composizione delle librerie ottenute dallo stesso materiale.

L'Unità di Paleobiologia molecolare di Roma (Prof.ssa Ottini) si propone di effettuare studi di paleopatologia e paleogenetica molecolare, focalizzati su specifiche patologie infettive e su analisi filogenetiche. Tra le malattie infettive verranno studiate la sifilide e la tubercolosi, malattie diffuse in Italia nei secoli XV-XIX e che oggi rappresentano patologie riemergenti. Lo studio molecolare verrà effettuato a partire da campioni di mummie che presentano lesioni compatibili con eziologia infettiva e sarà rivolto alla ricerca di sequenze di DNA riferibili ai patogeni (*Treponemi*, *Micobatteri*) responsabili di tali patologie. Scopo della ricerca è sia formulare una diagnosi molecolare retrospettiva delle specifiche malattie, sia ottenere dati paleogenetici sui *Treponemi* e *Micobatteri* utili per la definizione dell'origine delle patologie da essi causate, per ottenere dati circa l'antichità, l'evoluzione e la variabilità genetica dei ceppi nel corso del tempo. Le indagini molecolari dei complessi mummificati saranno inoltre indirizzate a studi di paleogenetica volti ad ottenere informazioni su eventuali relazioni genetiche fra individui, indagabili nella linea materna attraverso lo studio della regione ipervariabile di controllo del DNA mitocondriale (HV1-HV2). Seguendo un approccio consolidato in ambito forense, l'identificazione degli individui e le loro relazioni genetiche verranno investigate anche analizzando i genotipi ottenuti esaminando loci nucleari polimorfici (miniSTR) e, nel caso di campioni in cui il DNA risulti estremamente frammentato, di polimorfismi a singolo nucleotide (SNPs), ad elevato potere di discriminazione nella popolazione Italiana. Nel presente progetto ci proponiamo di utilizzare la spettrometria di massa (MALDI- ToF) per l'analisi degli SNPs.

Testo inglese

The goal of the Paleopathology Unit of Pisa (Prof. Fornaciari) is to perform a deep and diversified study, at various levels, starting from the anthropological, palaeopathological, radiological and endoscopic examination of the mummies.

The laboratory analyses will include: anthropology, palaeonutrition (13C and 12N by mass spectroscopy), toxicology, parasitology, pathological anatomy, histology,

histochemistry, immunohistochemistry, electron microscopy, molecular biology (study of ancient DNA) and identification of the different types of ancient pathogens. In conclusion, all the most recent biomedical techniques will be adopted for a global biological reconstruction in order to obtain as much information as possible about the environment, style of life and diseases of the modern age populations of central-southern Italy.

The project concerns the systematic palaeopathological research carried out on samples of mummies of central and southern Italy. The historical and palaeopathological study will include the identification of all the stigmata which have left a sign on ancient human remains, both skeletonized or mummified.

Comparison of the data obtained from the contemporary and the following populations will make it possible to draw up a dynamic pattern, showing the ancient pathocenosis evolution during the Renaissance and Modern Ages. This part of the project will be made feasible by comparing the data obtained from palaeopathological studies with those of historical documents.

The main contribution of the toxicologists will consist in the use of a methodology used in forensic toxicology, which complies with strict standards in the acquisition and interpretation of scientific data. Besides, the research will be aimed at determining and validating analytical procedures which prove appropriate for the particular tissue matrix utilized (ancient human mummified tissues).

The Historical Unit of Roma (Prof. Angeletti) will undoubtedly prove useful in comparing pathological evidence on syphilis, smallpox and tuberculosis with new evidence obtained through analysis on the new findings; a further comparison will be established with information obtained through literary, medical and archival sources. The pathological history of single individuals will help to shed new light on the history of diseases and their therapies. Autoptic data on tubercular lesions will be used as a significant information in a research on historico-medical sources, in order to assess the aetiological notions and the clinical approach to the disease in history.

A retrospective survey of the complex relationship linking environment, pathogenetic factors and human history is only feasible by comparing life styles and habits with health and public health conditions. The Unit will thus perform three main tasks:

a) research on specific pathologies. This will be obtained by thoroughly examining learned treatises in the fields of early modern medicine, therapy and surgery. This will enable to assess the links between life conditions, diseases and therapies that were a special feature of the context where the celebrated and the unknown individuals whose remains are examined lived. The cooperation with the Biblioteca Lancisiana in Rome will allow research on hitherto unpublished *consulti* by Giovanni Maria Lancisi on infectious diseases.

b) data analysis on the diffusion and virulence on the chosen infectious pathologies (syphilis, tuberculosis) in the Renaissance and early Modern Age, as related to environmental and social factors. The data will be compared to current epidemiological data on the same pathologies.

c) reconstruction of funerary and burial rituals, both from a historical as form an anthropological and cultural point of view. Data about rituals and ceremonies will be obtained by researching on burials, as well as on documentary sources. A special attention will be devoted to the development of special preservation and embalming techniques in Lombardia in the late 19th century, building on literary and textual sources.

Analysis of textual and archival sources about the individuals whose remains are extant allows to check biomedical data against biographies, chronicles and case histories. This will enable the Unit to construct lexica of nosographic terms in the textual sources and to establish links between genres of medical writing. Paleomicrobiology as a special branch of palaeopathology allow retrospective diagnoses for infectious diseases, as well as the collecting of epidemiological data that can shed new light on ancient history of diseases, of their pathogenetic factors and specific carriers, in their interplay with environment and individuals.

On the other side, historico-medical and archival sources offer detailed information on the chronology and the ways of diffusion - as well as on symptomatology, clinical aspects and therapeutic treatment - of the chosen pathologies. The study of human remains allows comparison on a chronological basis; it also enables research on the economic and social impact - as well as on the geography - of epidemics and pandemics, with a special emphasis on environmental and climatic contexts and life conditions.

The Unit's research will also take into account preventive measures concerning public health and its policies, such as hospitals and quarantine houses build during epidemics. These institutions are crucial in describing and understanding the development, endemization, virulence and latency of infectious diseases.

The program of the Paleobiology Molecular Unit of Camerino (Prof. Rollo) intends to explore the survival of ancient bacterial DNA in mummified human remains using a state-of-the-art approach. It will initially rely on the model of the intestinal microbiota's DNA previously studied in glacier mummies.

The first step will be to extract DNA from samples of the intestinal content of human mummies utilizing the extraction method previously reported. All the operations will be performed in a laboratory dedicated to the manipulation of ancient DNA.

The complexity of the intestinal content composition poses problems to bulk DNA sequencing. There is, however, the possibility of selecting specific bacterial target sequences by the use of so-called "universal" primers such as those targeted to the prokaryotic 16S rRNA gene.

The second step is the search for *H. pylori* DNA.

Because of its widespread distribution in human populations, *Helicobacter pylori* could be an interesting test-bench for gram-negative pathogens. In archaeological remains, this group of bacteria is potentially the most prone to become undetectable by PCR due to rapid decay of their DNA. In addition to 16S rRNA gene, there are several *H. pylori* genes that can be used as specific targets.

Bulk DNA sequencing is much more challenging due to the extreme complexity of the sampled material. The idea is to apply it only to particularly important specimens. In the case of this project our most important specimen is the so-called Tyrolean Iceman (5350-5100 years B.P.). There are six new intestinal specimens from this mummy available for this project.

Practically, total DNA extracted from the intestinal samples is directly submitted to ultra-massive sequencing. Presumably, it will be necessary to modify the standard procedure in order to maximize sequencing yield. In addition, metagenomic specific softwares such as MEGAN, IMG/M will be used. All collected information will be properly organized in a database structure.

Finally, independent verification of ancient bacterial sequences from other research groups for authenticity.

The program of the Paleobiology Molecular Unit of Roma (Prof. Ottini) is focused on aDNA studies, concerning molecular paleopathology of infectious diseases, paleogenetics and phylogenetic analyses of the Italian mummies of Modern Age.

Among infectious diseases, it will study syphilis and tuberculosis, both diseases present in Italy in the XV-XIX centuries, and nowadays representing re-emerging infections. Indeed, macro and microscopic evidences of syphilis and tuberculosis are frequently found in the mummies investigated in this project. Tissues samples showing lesions suggestive of infectious disease, will be selected in order to search for DNA of specific pathogens, including *Treponemas* and *Mycobacteria*. Aims of this investigation are to get for a molecular diagnosis of the associated diseases, to obtain paleogenetic data useful to define the origin of the diseases and to establish the evolution and genetic variability of pathogens. The molecular paleogenetic investigation of mummified human remains will be addressed also to clarify genetic relationships among individuals through maternal lineage, by analysing the hypervariable control region of the mitochondrial DNA (HV1-HV2). Moreover, following a forensic approach, the identification of individuals and their genetic relationship will be investigated by analysing the genetic profiles obtained by amplifying short tandem repeat (miniSTR) loci and, in the presence of highly degraded DNA, by analysing single nucleotide polymorphisms (SNPs) highly informative for the Italian population. In this project, we plan to analyse SNPs by mass spectrometry (MALSI-ToF). Finally, aDNA libraries of historical relevant individuals are planned to be created. aDNA samples with accompanying historical and pathological information will be available for diachronic investigations about the origin and the evolution of specific pathologies, by correlating data obtained from the analyses of ancient remains with those from modern samples.

14 - Risultati attesi dalla ricerca, il loro interesse per l'avanzamento della conoscenza e le eventuali potenzialità applicative

Testo italiano

Il Progetto, grazie all'integrazione delle ricerche storiche con i dati paleopatologici, tossicologici e paleonutrizionali, mirerà alla ricostruzione e all'analisi dei rapporti tra ambiente ed insorgenza di specifiche malattie nell'Italia di evo moderno.

Lo spoglio di fondi e documenti d'archivio inerenti personaggi ed individui cui si riferiscono le mummie in questione, permette di integrare i dati biomedici con la prospettiva temporale propria dei dati biografici e questi ultimi con la concretezza contenutistica precipua dei primi. In questo modo sarà possibile decodificare la terminologia, censire i vocaboli tecnici e classificare le locuzioni nosografiche delle fonti. Attraverso tale approccio filologico, lessicografico e storico sarà possibile integrare i dati forniti dalle fonti storico-mediche ed archivistiche sui tempi e sulle modalità di diffusione, sui quadri sintomatici e clinici, sul corso e decorso delle singole patologie e dell'evoluzione dei rispettivi trattamenti terapeutici; sarà possibile altresì integrare i risultati conseguiti dall'indagine paleopatologica, ed in particolare da quella paleomicrobiologica (che permettono solo di effettuare diagnosi retrospettive di malattie infettive) con la raccolta di dati epidemiologici di fondamentale importanza per la storia delle malattie, dei rispettivi fattori patogeni e dei "vettori", nella loro interazione con l'ambiente e con gli organismi ospiti.

La quantità dei reperti consente inoltre di effettuare confronti non solo su base cronologica, ma anche economico-sociale e geografica, ossia di programmare uno studio statistico dell'incidenza di specifiche patologie, sia epidemiche che non, per specifici periodi storici, in relazione a determinati contesti climatico-ambientale e condizioni di vita.

Dal punto di vista paleopatologico il Progetto si prefigge di:

- 1) confermare le diagnosi paleopatologiche formulate attraverso l'esame macro- e microscopico dei resti;
- 2) risolvere casi controversi;
- 3) mettere in evidenza patologie infettive in assenza di riscontri anatomici o istologici.

Lo studio molecolare sarà condotto al fine di ottenere dati paleo-genetici in particolare sul *Treponema pallidum* e il *Mycobacterium tuberculosis*, utili per la definizione dell'origine delle patologie da essi causate e per ottenere dati circa l'antichità, l'evoluzione e la variabilità genetica dei ceppi.

Quanto alle neoplasie maligne, che rappresentano una causa importante di morbilità e mortalità nelle popolazioni attuali, le diagnosi morfologiche macroscopiche e microscopiche costituiranno la base degli studi di paleopatologia molecolare effettuati sulle neoplasie benigne e maligne mummificate.

La ricerca paleopatologica comprenderà l'individuazione di tutte le stigmate che hanno lasciato traccia sui resti umani antichi, scheletrici o mummificati. L'obiettivo è quello di diagnosticare le malattie dei singoli individui, per meglio definirne la patogenesi di appartenenza, cioè l'insieme delle malattie di una determinata popolazione in un dato ambiente e in una data epoca (Grmek). In seguito sarà possibile confrontare i dati ottenuti con i diversi modelli epidemiologici noti.

Dal punto di vista tossicologico il Progetto si prefigge i seguenti obiettivi:

-rendere disponibili prelievi tissutali specifici da utilizzare per le indagini tossicologiche;

-predispone e validate procedure operative analitiche innovative finalizzate al rilievo di sostanze organiche non volatili e metalli nelle matrici di tessuti mummificati. L'obiettivo finale del progetto è infatti quello di studiare in maniera completa le mummie dal punto di vista tossicologico, utilizzando per ciascuna di esse una metodologia di accertamento propria della tossicologia forense che mutua da questa il rigore nella acquisizione del dato scientifico e la rigida interpretazione dello stesso, con lo scopo definitivo di fare luce non solo sulla causa della morte, ma anche sulle abitudini di vita (alimentari, voluttuarie, utilizzo eventuale di medicinali, etc) dei soggetti cui le mummie si riferiscono. L'eventuale rilievo di farmaci e preparazioni mediche potrà essere valutato sotto il profilo storico nell'ambito della evoluzione dell'uso dei preparati terapeutici.

Testo inglese

The Project intends to perform three main tasks:

a) research on specific pathologies. This will be obtained by thoroughly examining learned treatises in the fields of early modern medicine, therapy and surgery. This will enable to assess the links between life conditions, diseases and therapies that were a special feature of the context where the celebrated and the unknown individuals whose remains are examined lived.

b) data analysis on the diffusion and virulence on the chosen infectious pathologies (syphilis, tuberculosis) in the early modern age, as related to environmental and social factors. The data will be compared to current epidemiological data on the same pathologies.

c) reconstruction of funerary and burial rituals, both from a historical as form an anthropological and cultural point of view.

Data about rituals and ceremonies will be obtained by researching on burials, as well as on documentary sources. A special attention will be devoted to the development of special preservation and embalming techniques in Lombardia in the late 19th century, building on literary and textual sources.

Analysis of textual and archival sources about the individuals whose remains are extant allows to check biomedical data against biographies, chronicles and case histories.

This will enable to construct lexica of nosographic terms in the textual sources and to establish links between genres of medical writing.

Other possible results are:

- reconstruction of the life styles with specific reference to the dietary habits, physical activity, daily life activities of the individuals;

- retrospective interpretation of the historical sources in the light of the evidence provided by the paleopathological study;

- correlation between the data of traditional iconography and the findings of imaging iconography;

- reconsideration of the nosography of past centuries in the light of current palaeopathological findings.

We intend also to perform a screening for the presence of residual bacterial and viral DNA.

The aims of the palaeo-DNA investigation are different:

1) to confirm a palaeopathological diagnosis performed on the basis of the macro- or microscopic examination of the remains;

2) to clarify controversial diagnoses;

3) to detect infectious diseases in the absence of anatomical or histological evidence.

With regard to infectious diseases we will focus on molecular analysis of *Treponema pallidum*, causative agent of venereal syphilis, and *Mycobacterium tuberculosis*, agent of human tuberculosis.

We will examine also the mitochondrial control region HVRI, which may provide data not only on DNA preservation, but also on the maternal genetic variability of the mummies examined.

The target is to obtain data regarding the development of diseases, with particular attention to infectious and parasitic diseases and tumors, affecting the wealthy and popular classes of Italian peninsula.

Comparison of the data obtained from the contemporary and the following populations will make it possible to draw up a dynamic pattern, showing the ancient pathocenosis evolution during the Renaissance and Modern Ages. This part of the project will be made feasible by comparing the data obtained from paleopathological studies with those of historical documents.

The possible Toxicology results are:

a) Collection of tissue materials suitable for toxicological researches;

b) Identification and execution of analytical procedures suitable for the research of the pharmacologically active substances in the tissue samples;

c) Interpretation of the results, both in toxicological and historical point of view.

The final goal of the research project is to shed light not only of the death cause, but also on life habits (alimentary, voluptuary, eventual use of drugs etc) of the individuals whose corpse was mummified.

15 - Elementi e criteri proposti per la verifica dei risultati raggiunti

Testo italiano

Il progetto prevede i seguenti criteri di verifica e monitoraggio:

a) Controllo di qualità dei risultati molecolari in differenti laboratori;

b) Riunioni di lavoro e conferenze periodiche per illustrare e fare il punto sull'avanzamento dei lavori di ricerca;

c) Pubblicazione in itinere dei dati relativi alle metodologie impiegate ed ai risultati ottenuti;

d) Costruzione di un database inclusivo dei dati ottenuti;

e) Costruzione di una banca di DNA antico proveniente dalle ricognizioni a disposizione futura della comunità scientifica internazionale.

Testo inglese

The Project intends to adopt the following monitoring and control criteria:

a) Quality control of the molecular results in different, distant laboratories;

b) Meetings and periodic presentations of the results of the research works;

c) Publication "in itinere" of the adopted methods and of the original, most important results;

d) Construction of a database with the obtained data;

e) Construction of a data bank of ancient DNA (aDNA) at disposal of the international scientific community.

16 - Mesi persona complessivi dedicati al Progetto di Ricerca

		Numero	Disponibilità temporale indicativa prevista		Totale mesi persona
			Impegno 1° anno	Impegno 2° anno	
<i>Componenti della sede dell'Unità di Ricerca</i>		16	92	93	185
<i>Componenti di altre Università /Enti vigilati</i>		5	22	24	46
<i>Titolari di assegni di ricerca</i>		2	14	14	28
<i>Titolari di borse</i>	<i>Dottorato</i>	4	28	28	56
	<i>Post-dottorato</i>	0			
	<i>Scuola di Specializzazione</i>	2	12	12	24
<i>Personale a contratto</i>	<i>Assegnisti</i>	0			
	<i>Borsisti</i>	0			
	<i>Altre tipologie</i>	4	35	32	67
<i>Dottorati a carico del PRIN da destinare a questo specifico progetto</i>		0	0	0	0
<i>Altro personale</i>		19	81	81	162
TOTALE		52	284	284	568

17 - Costo complessivo del Progetto articolato per voci

Voce di spesa	Unità I	Unità II	Unità III	Unità IV	TOTALE
Materiale inventariabile	10.000	12.000	19.000	20.000	61.000
Grandi Attrezzature	0	0	0	0	0
Materiale di consumo e funzionamento (comprensivo di eventuale quota forfettaria)	2.000	5.000	49.000	70.000	126.000
Spese per calcolo ed elaborazione dati	0	0	0	0	0
Personale a contratto	72.000	6.000	10.000	0	88.000
Dottorati a carico del PRIN da destinare a questo specifico progetto	0	0	0	0	0
Servizi esterni	4.000	0	1.000	2.000	7.000
Missioni	5.000	8.000	7.000	1.000	21.000
Pubblicazioni (*)	0	10.000	1.000	1.000	12.000
Partecipazione / Organizzazione convegni (*)	0	10.000	5.000	1.000	16.000
Altro (voce da utilizzare solo in caso di spese non riconducibili alle voci sopraindicate)	0	0	1.000	0	1.000
Costo convenzionale	7.000	7.000	7.000	5.000	26.000
TOTALE	100.000	58.000	100.000	100.000	358.000

18 - Prospetto finanziario suddiviso per Unità di Ricerca

	Unità I	Unità II	Unità III	Unità IV	TOTALE
a.1) finanziamenti diretti, disponibili da parte di Università/Enti vigilati di appartenenza dei ricercatori dell'unità operativa	0	15.000	4.800	20.000	39.800
a.2) finanziamenti diretti acquisibili con certezza da parte di Università/Enti vigilati di appartenenza dei ricercatori dell'unità operativa	23.000	0	18.200	5.000	46.200
a.3) finanziamenti connessi al costo convenzionale	7.000	7.000	7.000	5.000	26.000
b.1) finanziamenti diretti disponibili messi a disposizione da parte di soggetti esterni	0	0	0	0	0
b.2) finanziamenti diretti acquisibili con certezza, messi a disposizione da parte di soggetti esterni	0	0	0	0	0
c) cofinanziamento richiesto al MIUR (max 70% del costo complessivo)	70.000	36.000	70.000	70.000	246.000
TOTALE	100.000	58.000	100.000	100.000	358.000

I dati contenuti nella domanda di finanziamento sono trattati esclusivamente per lo svolgimento delle funzioni istituzionali del MIUR. Incaricato del trattamento è il CINECA- Dipartimento Servizi per il MIUR. La consultazione è altresì riservata al MIUR - D.G. della Ricerca -- Ufficio IV -- Settore PRIN, alla Commissione di Garanzia e ai referee scientifici. Il MIUR potrà anche procedere alla diffusione dei principali dati economici e scientifici relativi ai progetti finanziati. Responsabile del procedimento è il coordinatore del settore PRIN dell'ufficio IV della D.G. della Ricerca del MIUR.

Firma _____

Data 15/02/2009 ore 15:22