

NEIL RISCH - ENGLISH VERSION

Early in my career as a statistical geneticist, which started as a graduate student in the late 1970s at UCLA, I knew of the legendary Luca Cavalli-Sforza, the world's preeminent human population geneticist. His textbook with Bodmer was the essential bible of human population genetics. After graduation from UCLA in 1979, I actually tried to obtain, without success, a postdoctoral position at Stanford. It was another 15 years before that dream came to fruition – after faculty stints at Columbia and Yale.

I was recruited to the Stanford Genetics Department in 1995. A dream come true. At that time, David Botstein was the chair, and Dave Cox and Rick Myers had also recently been recruited there. What an incredible thrill and honor to land in the same department as Luca Cavalli-Sforza, and actually be a colleague and collaborator.

As I recall, during one of my recruitment visits, David Botstein was showing me around the departmental space in the Lane Building. My space needed to be renovated, and I was to get a small office and temporary lab space in the meantime. As we were walking down one of the main corridors, we walked by the offices of David Cox and Rick Myers, before arriving at Luca's office and lab. At that point, Botstein turned to me and said that Luca, who at that point was 73 years old, was likely to retire soon and when his space became available, the department would then again hire another population geneticist. At the time, I thought David was being a bit premature, and likely severely underestimating Luca's intellectual endurance.

So fast forward ten years. David Cox had already left the Stanford Genetics department to lead an effort at the newly developed genomics company Perlegen. David Botstein had left to take a faculty position at Princeton. I departed to initiate a new human genetics institute at UCSF, and Rick Myers left to become the director of the new Hudson Alpha Institute for Biotechnology in Huntsville, Alabama. Luca, however, was still leading an active and productive research program in the Genetics Department. Anyone who knew Luca could easily have predicted this outcome.

Upon my arrival at Stanford, the Genetics Department was very heavily wet lab based, including joint appointments with many developmental biologists. So I think Luca was probably pleased to have another quantitative geneticist as a departmental colleague. However, even before I arrived, Luca and his colleagues in the Psychiatry Department had contacted me about a study they were undertaking on the genetics of autism. The PI, Roland Ciaranello, had recently and unexpectedly passed away, and they were seeking my engagement (as I had prior experience at Columbia and Yale in psychiatric genetics).

Joachim Hallmayer was a postdoctoral fellow in Luca's lab at the time, and was doing lab work on some of the samples that had already been collected. Soon I met with Luca, Joachim, psychologist Donna Spiker and psychiatrist

Linda Lotspeich, along with biostatistician Helena Kraemer, to discuss future plans for the project. Realizing we needed a senior human molecular geneticist on the project, I convinced Rick Myers to join the team.

Over the next five years we recruited about 150 multi-case sibships and performed a linkage analysis, published in 1999. This was my primary formal collaboration with Luca.

But Luca and I always had much to talk about – because of our shared passion for human population genetics, a discipline that transects history, evolution, sociodemography, linguistics, molecular biology and statistics.

Kindred spirits, we would often talk about all the diversity that exists in the human population, and how it got there. We also benefited from numerous conversations with others in Luca's orbit, including, in addition to Hallmayer, Peter Underhill and Peter Oefner, and students Joanna

Mountain, Li Jin and Mark Seielstad. Luca's Italian/Sephardic colleague Alberto Piazza was also a frequent visitor. I recall many wonderful conversations with both Alberto and Luca – but sadly, they had to be in English because of my unfamiliarity with Italian. The three of us actually wrote an opinion piece together, which I had initiated and they had generously agreed to co-author.

Luca was always one to take the lead in applying the latest of genomic technology to questions of human evolution. For example, he was the first to apply both RFLP and microsatellite markers to questions of continental genetic relationships, and applied both RFLP and microsatellites to the study of matrilineal inheritance via mtDNA.

At the time I arrived, the lab was heavily involved in studying Y chromosome diversity and evolution. I even contributed my own sample to the study. Luca's dream was to amass a diverse collection of continentally indigenous populations to study human evolution – and largely succeeded by developing the Human Genome Diversity Panel, which to this day is still heavily used for that purpose and others. Luca was incredibly kind and generous to me, taking me under his wing and sharing so much of his accumulated knowledge and experience. A treasure that I never expected to have as a graduate student, and one for which I will always be grateful.

NEIL RISCH - ITALIAN VERSION

Nei primi anni della mia carriera come statistico della genetica, iniziata a fine anni '70 all'Università della California di Los Angeles, appresi del leggendario Luca Cavalli-Sforza, il più celebre genetista delle popolazioni umane. Il libro di testo che scrisse con Bodmer era la bibbia essenziale della genetica delle popolazioni umane. Dopo essermi laureato nel 1979, cercai di ottenere, senza successo, una posizione postdoc a Stanford. Ci vollero altri 15 anni prima che quel mio sogno si realizzasse, dopo avere avuto dei brevi incarichi alle università di Columbia e di Yale.

Fui assunto al Dipartimento di Genetica di Stanford nel 1995. In quel periodo, il direttore era David Botstein e Dave Cox e Rick Myers erano stati assunti di recente. Per me fu un grande onore ed emozione essere collega e collaboratore di Luca Cavalli-Sforza.

Ricordo una delle mie visite al dipartimento, con David Botstein che mi spiegò che lo spazio a me dedicato doveva essere ristrutturato e che, nel frattempo, mi avrebbero assegnato un piccolo ufficio e uno spazio temporaneo nel laboratorio. Passando vicino agli uffici di David Cox e Rick Myers, prima di arrivare all'ufficio e laboratorio di Luca, Botstein mi disse che Luca, che a quel punto aveva 73 anni, probabilmente sarebbe andato presto in pensione, e quando il suo spazio fosse diventato disponibile, il dipartimento avrebbe assunto un nuovo

genetista di popolazioni. A quel punto pensai che David avesse sottostimato la resistenza intellettuale di Luca.

Dieci anni dopo, David Cox aveva lasciato il dipartimento di Genetica di Stanford per lanciare una nuova iniziativa alla compagnia di genomics Perlegen, fondata da poco. David Botstein aveva assunto una posizione a Princeton. Io ero partito per avviare un nuovo istituto di Genetica Umana all'Università della California di San Francisco, e Rick Myers era partito per diventare il direttore del nuovo Istituto Hudson Alpha per la Biotecnologia, a Huntsville, Alabama. Luca portava ancora avanti un programma molto attivo e produttivo di ricerca al Dipartimento di Genetica di Stanford. Chiunque conoscesse bene Luca avrebbe potuto prevederlo !

Al mio arrivo a Stanford, il Dipartimento era pesantemente fondato sul laboratorio cosiddetto "bagnato", compresi incarichi abbinati con molti biologi dello sviluppo. Credo quindi che Luca fosse probabilmente contento di avere un altro genetista quantitativo nel dipartimento. Tuttavia, ancor prima che io arrivassi, Luca e i suoi colleghi mi contattarono riguardo ad uno studio che stavano iniziando sulla genetica dell'autismo. L'investigatore principale di questo studio, Roland Ciaranello, era da poco morto improvvisamente, e stavano cercando di coinvolgermi, perchè avevo lavorato alle università di Columbia e di Yale come genetista psichiatrico.

Joachim Hallmayer era un post-doc nel laboratorio di Luca in quel periodo. Ben presto incontrai Luca, Joachim, la psicologa Donna Spiker, la psichiatra Linda Lotspeich e la bio-statistica Helena Kraemer, per discutere i piani per questo progetto. Ci rendemmo conto che avevamo bisogno di un genetista molecolare umano nel progetto e io convinsi Rick Myers ad unirsi a noi. Nei 5 anni successivi reclutammo circa 150 coppie di gemelli e conducemmo una linkage analysis, che fu pubblicata nel 1999. Questa fu la mia principale collaborazione formale con Luca.

Ma Luca ed io avevamo sempre molto di cui parlare, per via della nostra passione comune per la genetica di popolazioni, una disciplina all'intersezione fra storia, evoluzione, demografia sociale, linguistica, biologia molecolare e statistica.

Eravamo spiriti affini e spesso parlavamo della diversità che esiste nella popolazione umana e come vi si è arrivati. Furono utili anche le conversazioni con molti altri personaggi nell'orbita di Luca, come Hallmayer, Peter Underhill e Peter Oefner, e gli allora studenti Joanna Mountain, Li Jin e Mark Seielstad. Il collega di Luca, Alberto Piazza, visitava spesso dall'Italia. Ricordo molte conversazioni interessanti con entrambi loro, purtroppo in inglese, per via della mia scarsa conoscenza dell'italiano. Noi tre scrivemmo insieme un articolo di opinione, che io avevo proposto e in cui parteciparono generosamente come coautori.

Luca fu sempre un leader nell'applicare le più recenti tecniche di tecnologia genomica alle questioni di evoluzione umana. Per esempio, fu il primo ad applicare sia la RFPL che i marker microsatellitari a problemi di relazioni genetiche continentali, e applicò sia la RFPL che i microsatelliti allo studio dell'eredità matrilineare via mtDNA.

Quando arrivai nel dipartimento, il laboratorio era fortemente coinvolto nello studio della diversità ed evoluzione del cromosoma Ypsilon. Contribuii persino un campione del mio DNA a questo studio. Il sogno di Luca era di raccogliere un gran numero di campioni da diverse popolazioni indigene continentali, per studiare l'evoluzione umana, ed ebbe grande successo nella creazione dello Human Genome Diversity Panel, che a tutt'oggi è usato moltissimo a questo e ad altri scopi.

Luca fu incredibilmente gentile e generoso con me, prendendomi sotto la sua protezione e condividendo con me tante delle sue conoscenze ed esperienza. Un tesoro che non mi sarei mai aspettato come studente laureato, e per cui gli sarò sempre grato.