

Incidenza dei Fattori M, N, S, s e P in un Campione di Popolazione romana

M. De Bartolo

Essendoci preposti il compito di illustrare in modo possibilmente esauriente la costituzione sierologica di un campione di popolazione romana ed avendo già riferito circa i fattori D (Rh₀) e Duffy ed i sistemi ABO, Kell e Cellano, presentiamo qui i risultati dell'indagine relativa al sistema MNSs ed al fattore P.

Si tratta di 104 soggetti nati a Roma, *con genitori ed avi anch'essi nativi di Roma*.

Tale limitazione, pur apportando una riduzione del numero dei casi, ha reso il campione più rappresentativo della vera situazione della popolazione romana a questo riguardo.

Le emazie in esame sono state cimentate con sieri anti-M ed anti-N, forniti dalla « Dade Reagents Inc » di Miami, e con sieri anti-S ed anti-P forniti dalla « Ortho Pharmaceutical Corporation ».

Sistema MNSs

I globuli rossi umani contengono degli antigeni M e N o l'uno o l'altro, o tutti e due. Tali antigeni, scoperti da Landsteiner e Levine nel 1927, rivestono grande importanza sia nel campo applicativo medico-legale che in quello antropologico puro. Essi possono creare anche immunizzazioni post-trasfusionali e materno-fetali.

Al sistema MN furono poi associati gli antigeni S e s, scoperti successivamente, in quanto riconosciuti essere trasmessi da geni alligati nello stesso cromosoma. Oggi, quindi, si parla di sistema MNSs e di tipi MS, Ms, NS, Ns, MNS, MNs.

L'antigene S è più frequentemente associato all'antigene M che a N.

Race e Sanger nel 1954 pubblicarono i seguenti risultati:

	S positivi %	S negativi %
M	73,4	26,6
MN	54,1	45,9
N	32,3	67,7

L'agglutinina anti-S è stata trovata talvolta come anticorpo naturale (Vogel e Rosenfield; Dunsford ecc.), ma con frequenza trascurabile di fronte a quella dell'anticorpo immune (Cutbush e Mollison 1949; Coombs et al. 1951). L'antigene S è anche conosciuto come causa di malattia emolitica del neonato (Coombs; Levine, Ferraro e Koch 1952, ecc.).

L'anticorpo anti-s è estremamente raro. È conosciuto comunque anche come causa di m.e.n.

Wiener et al. (1953) trovarono un anticorpo chiamato anti-U, responsabile di una mortale reazione emolitica post-trasfusionale. Sanger e Race ed altri (1955) dimostrarono che l'anti-U si comporta come una mescolanza di anti-S ed anti-s e suggerirono che i campioni U-negativi dovessero essere interpretati come S^uS^u , essendo S^u un allele di S e s.

La metodica seguita per la determinazione degli antigeni M, N ed S è stata la seguente.

Per la ricerca degli antigeni M e N, su un vetrino portaoggetti si aggiunge una goccia di siero non diluito ad una goccia di sangue intero. Su agglutinoscopio, si fa oscillare di quando in quando il vetrino. L'agglutinazione comincia a comparire entro un minuto primo e raggiunge l'optimum di lettura entro cinque minuti. Si eseguono le determinazioni in parallelo con opportuni controlli di tipo M, MN e N noti, a maggior garanzia dell'esattezza dei risultati.

Per la ricerca dell'antigene S gli eritrociti vengono lavati una volta e sospesi in fisiologica al 10%. Due gocce di tale sospensione si mettono in una provetta assieme a due gocce di siero anti-S. Si incuba a 37°C in bagnomaria per un'ora. Infine si osserva se è comparsa agglutinazione. Reazioni dubbie o negative vengono controllate centrifugando a 1000 giri per un minuto e rileggendo.

I risultati ottenuti per il sistema MN sono stati i seguenti:

Tab. 1

Fenotipi	Frequenza assoluta	Frequenza relativa
M	24	0,2308
MN	64	0,6154
N	16	0,1538
	104	1,0000

Partendo da questi risultati, si possono applicare due metodi per calcolare le frequenze « m » e « n » dei geni rispettivamente M e N.

Un primo metodo è quello detto del conteggio dei geni, in cui la frequenza « m » del gene M è data dalla frequenza del fenotipo M più la metà del fenotipo MN, e la frequenza « n » del gene N è data dalla frequenza del fenotipo N più la metà del fenotipo MN.

Si calcolano poi le frequenze m_s , n_s , m_S , n_S dei quattro cromosomi Ms, Ns, MS, NS, come segue:

$$\begin{aligned}
 m_s &= m \left(\sqrt{\frac{Ms}{Ms + MS}} \right) = 0,5385 \left(\sqrt{\frac{0,1346}{0,2308}} \right) = 0,5385 \left(\sqrt{0,5832} \right) = \\
 &= 0,5385 \cdot 0,7637 = \underline{0,4113} \\
 n_s &= n \left(\sqrt{\frac{Ns}{Ns + NS}} \right) = 0,4615 \left(\sqrt{\frac{0,1538}{0,1538}} \right) = 0,4615 \left(\sqrt{1,0000} \right) = \\
 &= 0,4615 \cdot 1 = \underline{0,4615} \\
 m_S &= m - m_s = 0,5385 - 0,4113 = \underline{0,1272} \\
 n_S &= n - n_s = 0,4615 - 0,4615 = \underline{0,0}
 \end{aligned}$$

2. Mediante il metodo delle radici si ha:

$$\begin{aligned}
 m_s &= (Ms)^{0,5} = (0,1346)^{0,5} = 0,3669 \\
 n_s &= (Ns)^{0,5} = (0,1538)^{0,5} = 0,3922 \\
 m_S &= (Ms + MS)^{0,5} - (Ms)^{0,5} = \\
 &= (0,1346 + 0,0962)^{0,5} - 0,3669 = 0,1135 \\
 n_S &= (Ns + NS)^{0,5} - (Ns)^{0,5} = \\
 &= (0,1538 + 0)^{0,5} - 0,3922 = \frac{0,0000}{0,8726}
 \end{aligned}$$

La somma 0,8726 delle quattro frequenze cromosomiche differisce di 0,1274 da 1, ciò che dipende dal limitato numero di casi componenti il gruppo. Detta differenza in meno può essere ripartita tra le quattro frequenze cromosomiche, mediante il procedimento seguente.

Anzitutto si calcola s , intendendo con tale simbolo la frequenza del gene s :

$$s = (Ms + MNs + Ns)^{0,5} = (0,1346 + 0,4615 + 0,1538)^{0,5} = 0,8660$$

Quindi, al fine di correggere le frequenze dei primi due cromosomi, contenenti s , si moltiplicano i valori delle frequenze di partenza per $\frac{s}{m_s + n_s}$:

$$\begin{aligned}
 m_s &= [s / (m_s + n_s)] \cdot m_s = [0,8660 / 0,7591] \cdot [0,3669] = \\
 \text{corretto} &= [0,1141] \cdot [0,3669] = 0,4186 \\
 n_s &= [s / (m_s + n_s)] \cdot n_s = [0,8660 / 0,7591] \cdot [0,3922] = \\
 \text{corretto} &= [0,1141] \cdot [0,3922] = 0,4475
 \end{aligned}$$

Al fine di correggere le frequenze dei due ultimi cromosomi contenenti S , si calcola « S », intendendo con tale simbolo la frequenza del gene S :

$$S = 1 - s = 1 - 0,8660 = 0,1340$$

Quindi si moltiplicano i valori delle frequenze di partenza per $\frac{S}{m_S + n_S}$

$$\begin{aligned}
 m_S &= [m - m_s] \cdot [S / (m_S + n_S)] = [0,4804 - 0,3669] \cdot \\
 \text{corretto} &= [0,1135 / (0,1135 + 0)] = \\
 &= [0,1135] \cdot [0,1340 / 0,1135] = [0,1135] \cdot [1,1806] = 0,1340
 \end{aligned}$$

$$\begin{aligned}
 n_s &= [n - n_s] \cdot [S/(m_s + n_s)] = [0,3922 - 0,3922] \cdot \\
 \text{corretto} & \cdot [0,1340/(0,1135 + 0)] = \\
 &= [0.] \cdot [0,1340/0,1135] = [0] \cdot [1,1806] = 0
 \end{aligned}$$

In complesso, le quattro frequenze cromosomiche corrette sono le seguenti:

$$\begin{aligned}
 m_s &= 0,4186 \\
 \text{corretto} & \\
 n_s &= 0,4475 \\
 \text{corretto} & \\
 m_s &= 0,1340 \\
 \text{corretto} & \\
 n_s &= 0,0000 \\
 \text{corretto} & \\
 & 1,0001
 \end{aligned}$$

Il significato antropologico dei risultati qui ottenuti per i geni del sistema MN è illustrato dalla tabella 3 in cui sono riportati in ordine geografico dal Nord al Sud i dati noti finora per l'Italia.

Tab. 3

	Autori	Anno	N. casi	Geni	
				M	N
S. Martino del Carso	Lang et al.	1961	137	0,4416	0,5584
Trento	Calliari et al.	1953	306	0,6140	0,3850
Trieste	Belsasso e Valente	1951	600	0,5390	0,4610
Venezia	Cirielli	1951	152	0,6220	0,3780
Codigoro, Pomposo e Caprile (Rovigo)	Bianco et al.	1954	290	0,6030	0,3960
Torino	Garrone	1951	289	0,4980	0,5020
Milano	Cepellini	1951	727	0,5900	0,4090
Pavia	Formaggio e Ferutta	1955	1000	0,5520	0,4480
Busto Arsizio (Varese)	Vigorelli et al.	1953	300	0,6060	0,3930
Genova	Franchini e Roncallo	1930	250	0,5880	0,4120
Parma	Ponzi	1936	303	0,5530	0,4470
Modena	Lattes e Garrasi	1932	430	0,5600	0,4400
Pesaro	Pavoni	1953	300	0,5840	0,4150
Roma	Siciliano e Mittiga	1953	200	0,6300	0,3700
Roma	De Bartolo	1964	104	0,5385	0,4615
Pofi	Alciati	1961	322	0,5543	0,4456
Napoli	Tortora e La Torretta	1951	250	0,5250	0,4740
Rofrano (Salerno)	Spedini	1958	970	0,6190	0,3800
Puglia	Liaci e Scarano	1959	1000	0,6290	0,3710
Puglia	Introna	1953	350	0,5931	0,4065

	Autori	Anno	N. casi	Geni	
				M	N
Bari	Pontecorvo e Muratore	1951	105	0,6030	0,3970
Sicilia	Nicoletti	1933	300	0,5600	0,4400
Catania	Van Loghem jr.	1951	187	0,5000	0,5000
Catania	Panella e Furnò	1951	200	0,5470	0,4520
Cagliari	Aru	1951	200	0,7360	0,2650
Sassari	Marras	1958	300	0,5700	0,4300
Sassari	Morganti et al.	1949	107	0,7530	0,2470
Desulo (Nuoro)	Cepellini	1959	320	0,7630	0,2370
Galtelli (Nuoro)	Cepellini	1959	235	0,7680	0,2320
Orosei (Nuoro)	Cepellini	1959	308	0,7910	0,2090
Tonara (Nuoro)	Cepellini	1959	107	0,7200	0,2800

Come hanno notato altri Autori, non sembra esserci ordine nella distribuzione geografica delle frequenze dei geni M e N.

Evidentemente su ciò influisce lo scarso numero delle osservazioni effettuate.

In quanto alla coppia di geni S e s considerati per sè stanti, i dati della letteratura sono assai scarsi. Per l'Italia, per quanto consta, oltre i presenti dati si hanno anche quelli di Cepellini:

Tab. 4

Località	Autore	Anno	N. casi	Geni	
				S	s
Lombardia	Cepellini	1951	727	0,3306	0,6704
Ferrara	Cepellini	1953	279	0,4134	0,5865
Roma	De Bartolo	1964	104	0,1272	0,8728

Risulta che s è di gran lunga più frequente che S, come in genere nelle altre popolazioni. Nella raccolta di casi qui studiata detto eccesso di s è particolarmente accentuato. Tali dati concordano con quelli pubblicati da Heiken per la popolazione svedese e cioè: $s = 0,6862$; $S = 0,3138$.

Ovviamente anche per il sistema MNSs i dati sono molto scarsi. Per l'Italia si ha:

Tab. 5

Località	Autore	Anno	N. casi	Geni			
				MS	Ms	NS	Ns
Lombardia	Cepellini	1951	727	0,2643	0,3265	0,0663	0,3429
Ferrara	Cepellini	1953	279	0,3046	0,2885	0,1088	0,2980
Roma	De Bartolo	1964	104	0,1272	0,4113	—	0,4615

Mourant dice che nella popolazione europea circa la metà dei geni M si accompagnano a geni S e l'altra metà a geni s, mentre i geni N solo per 1/6 si accompagnano a S e per 5/6 a s.

Dai dati del presente lavoro risulta invece un accesso di Ms rispetto a MS, come anche per i dati della Lombardia di Ceppellini. Invece il comportamento di N associato a S o s è uguale, nelle popolazioni italiane studiate, a quello descritto da Mourant, predominando sempre Ns su NS, al punto che nella nostra ricerca NS risulta addirittura assente. Anche qui i nostri dati concordano con quelli conosciuti per la popolazione svedese: MS = 0,2191; Ms = 0,3305; NS = 0,0947; Ns = 0,3557.

Sistema P

Il sistema P fu scoperto da Landsteiner e Levine (1927) usando sieri di conigli immunizzati con emazie umane. Circa il 74% della popolazione inglese è P positiva (genotipo PP e Pp). Nella maggior parte dei sieri umani è presente un'agglutinina naturale anti-P, che è in genere un'agglutinina fredda.

Per lo più gli anticorpi anti-P sono deboli ed attivi solo a bassa temperatura; comunque occasionalmente essi possono essere causa di anemia emolitica.

Sembra che si possa parlare di variazione nella forza dell'antigene P; i soggetti P positivi possono essere classificati come «P forti», «P medi» e «P deboli» (Henningesen, 1952).

Sanger (1955) ha stabilito che gli individui «P negativi» sono anche fenotipicamente Tj(a—).

La *metodica* seguita per l'individuazione dell'antigene P, nel corso dell'attuale ricerca, è stata la seguente:

Si prepara una sospensione in fisiologica delle emazie da esaminare e due gocce di questa si aggiungono a due gocce di siero anti-P; il siero in commercio contiene delle agglutinine fredde, reagenti bene a temperatura di frigorifero (+ 5°C).

Si incuba in frigorifero per un'ora. Si centrifuga a 1000 giri per un minuto. Si risospende delicatamente il sedimento, esaminando macroscopicamente l'agglutinazione.

I risultati ottenuti sono i seguenti:

Tab. 6

Fenotipi	Freq. assoluta	Freq. relativa
P positivi	72	0,6923
P negativi	32	0,3077
	104	1,0000

La frequenza del gene p si calcola estraendo la radice della frequenza del fenotipo P negativo e quella del gene P si calcola come differenza fra 1 e la frequenza del gene p, e cioè con i nostri dati:

$$\begin{aligned} \text{freq. relativa gene « p »} &= 0,5546 \\ \text{freq. relativa gene « P »} &= 0,4454 \\ &\underline{1,0000} \end{aligned}$$

Nella tabella 7 sono paragonati i nostri dati con quelli di altre popolazioni italiane, disposti in ordine geografico da Nord a Sud.

Tab. 7

Località	Autori	Anno	N. sogg. esamin.	Geni	
				P	p
Trieste	Belsasso e Valente	1952	300	54,91	45,09
Venezia	Cirielli ed al.	1951	426	42,26	57,74
Torino	Garrone e Bocci	1951	293	49,07	50,93
Milano	Cepellini	1950	134	64,24	35,76
Ferrara	Cepellini	1953	132	45,64	54,36
Firenze	Chiodi	1948	250	57,57	42,43
Roma	Siciliano e Mittiga	1951	200	41,26	58,74
Roma	De Bartolo	1964	104	44,54	55,46
Puglia	Tansella	1952	100	52,04	47,96
Catania	Panella e Furno	1951	50	57,57	42,43

Per quanto lo consente il limitato numero di osservazioni, si nota che le frequenze geniche del sistema Pp non sembrano risentire delle variazioni di posizione geografica nell'ambito dell'Italia.

Riassunto

L'Autore ha ricercato i fattori M, N, S e P in un campione selezionato di popolazione romana.

Paragonando i risultati con i dati conosciuti, si nota che la distribuzione dei fattori ricercati non risente delle variazioni di posizione geografica nell'ambito dell'Italia.

Risulta anche che il fattore «s» è di gran lunga più frequente di «S».

Bibliografia

1. ALCIATI G.: I sistemi emoagglutinativi ABO, MN ed Rh nella popolazione di Pofi (Frosinone). Proceedings of the Second International Congress of Human Genetics, Rome, 1961, II: 818-825 Edizioni Istituto Mendel, 1963-1964.
2. —, DE BARTOLO M.: Il sistema ABO ed il fattore D nel Lazio. Nuove ricerche e confronto con le altre regioni italiane. La Trasfusione del Sangue, Vol. VIII, 2, 1963.
3. BOYD W. C.: Estimation of gene frequencies from MNS data. Science, 118, 756, 1954.
4. — Maximum likelihood method for estimation of gene frequencies from MNS data. The American Journal of Human Genetics, vol. 6, 1, 1954.
5. CEPPELLINI R.: citato da Mourant.
6. COOMBS H. I., IKIN ELIZABETH W., MOURANT A. E. and PLAUT GELTRUDE: Agglutinin anti-S in human serum. Brit. med. J., i, 109, 1951.
7. CUTBUSH MARIE and MOLLISON P. L.: Haemolytic transfusion due to anti-S. Lancet ii, 102, 1949.
8. DE BARTOLO M.: Incidenza dei fattori Kell, Cellano e Duffy in un campione di popolazione romana. A. Ge. Me. Ge., vol. XII, 3, 1963.
9. DUNSFORD I.: citato da Mollison P. L.

10. GENNA G.: I caratteri serologici ed i gruppi sanguigni. In Biasutti R., *Le razze ed i popoli della terra*, I, pp. 257-286, UTET, 1959.
11. HEIKEN A.: MNS blood frequencies in the Swedish population. *Acta Pathologica et Microbiologica Scandinavica* 59,4, 1963.
12. LEVINE P., FERRARO L. R., KOCK E.: Hemolytic disease of the newborn due to anti-S. *Blood* 7, 1030, 1952.
13. MOLLISON P. L.: *Blood transfusion in clinical medicine*. Blackwell, Oxford, 1956.
14. MOURANT A. E.: *The distribution of the human blood groups*. Blackwell, Oxford, 1954.
15. RACE R. R., SANGER R.: *Blood groups in man*. Blackwell, Oxford, 1958.
16. SPEDINI G.: Contributo alla conoscenza del sistema emoagglutinativo MN in Italia. *Riv. di Antropologia*, 45, pp. 139-144, 1958.
17. VOGEL P., ROSENFELD R. E. et al.: citato da Mollison P. L.

SUMMARY

M, N, S and P factors have been studied in a selected sample of the Rome population. A comparison of the findings with the sofar available data shows that the distribution of the examined factors is not influenced by the variations of the geographic position in Italy. The frequency of the « s » factor also appears to be greatly higher than that of « S ».

RÉSUMÉ

L'Auteur a étudié les facteurs M, N, S et P chez un échantillon sélectionné de la population romaine. Une comparaison de ses résultats avec les données connues démontre que la distribution des facteurs étudiés n'est pas sujette aux influences des variations de position géographique en Italie. L'on a aussi remarqué que le facteur « s » est bien plus fréquent du facteur « S ».

ZUSAMMENFASSUNG

Verf. untersuchten eine Auslesegruppe der Bevölkerung Roms auf die Faktoren M, N, S und P. Ein Vergleich ihrer Ergebnisse mit den bekannten Erhebungen zeigt, dass die Verteilung der untersuchten Faktoren in Italien durch die Veränderungen der geographischen Situation nicht beeinflusst wird. Es wurde ausserdem festgestellt, dass der Faktor « s » viel häufiger vorkommt als der Faktor « S ».