

STUDIO SUL LINKAGE GENETICO TRA EMOPATIE MEDITERRANEE
E SISTEMA RH

del

Dott. Nicoletta Vulpis

Assistente volontario

Le emopatie mediterranee (E.M.) hanno in comune un'anomalia della forma e della struttura biochimica e biofisica del globulo rosso (aumento delle resistenze globulari, microcitosi ipocromica), il cui carattere costituzionale e familiare è stato largamente dimostrato dalla maggior parte degli autori in numerosi contributi casistici (Camino-petros, Rietti, Greppi, Chini e coll.). Questa anomalia ematologica è legata ad un gene con carattere recessivo incompleto o semidominante, oppure dominante con diversa espressività (Smith), che in condizione omozigotica dà il morbo di Cooley ed in condizione eterozigotica tutte le altre forme di E.M. (Valentine e Neel).

Circa i rapporti esistenti col fattore Rh, ricerche di Fisher e coll., confermate da successive ricerche di Muratore e Pontecorvo, ammettono che l'urto tra soggetti Rh negativi ed Rh positivi, verificatosi nell'età paleolitica, possa aver favorito l'insorgenza di mutazioni e, tra queste, anche la mutazione che ha dato origine alla stigmata mediterranea, insorta, secondo Graziosi, nello stesso periodo.

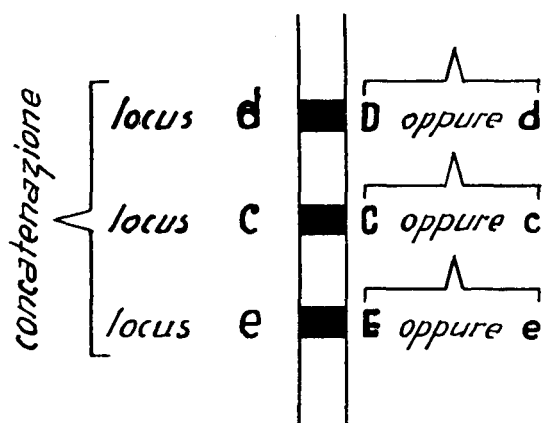
In questa nota ci proponiamo di studiare i rapporti tra E.M. e sistema Rh da un punto di vista esclusivamente genetico, ossia di ricercare l'eventuale esistenza di un linkage o concatenazione tra i rispettivi geni. La dimostrazione di un linkage tra due caratteri è, d'altra parte, importante anche da un punto di vista clinico, in quanto offre la possibilità di prevedere i caratteri ereditati prima che questi si manifestino (Lamy). Ludwin e coll. hanno già eseguito delle ricerche di questo tipo in 18 famiglie affette da E.M. con risultati negativi; tuttavia il numero ancora esiguo di contributi rende necessario che tali indagini vadano ulteriormente proseguite (vedi Chini: relazione al Congresso di Barcellona 1953).

A questo punto dobbiamo, per maggior chiarezza, richiamare brevemente alcune nozioni di genetica. È noto che il patrimonio ereditario dell'individuo è costituito dall'insieme dei geni che ne rappresentano le particelle elementari situate in posizioni, *loci*, caratteristici per ognuno di essi. Dato il diploidismo della specie umana, ogni individuo possiede nei due loci dei cromosomi omologhi un allele di provenienza materna ed uno di provenienza paterna ed è omozigote od eterozigote a seconda che i due alleli sono eguali o diversi. Rappresentando i cromosomi il supporto fisico dei geni, si deduce che i geni portati da cromosomi diversi vengono ereditati indipendentemente l'uno dall'altro, mentre i geni contenuti nello stesso cromosoma passano da generazione a generazione

sempre insieme, sono cioè « concatenati » a meno che non vengano divisi dal crossing-over.¹ Quanto più vicini l'uno all'altro i geni si trovano sul cromosoma, tanto meno facilmente saranno separati da un crossing-over e, se i geni sono molto lontani, il crossing-over fra di essi può essere rarissimo.

Gli antigeni ematici sono caratteri biotipici ereditati secondo gli schemi più semplici della genetica; essi sono stati divisi in 10 differenti sistemi, appartenendo allo stesso sistema gli antigeni determinati da geni alleli e da geni strettamente associati su loci vicini dello stesso cromosoma.²

Per quanto riguarda il sistema Rh (il fattore Rh è ereditato come carattere mendeliano dominante), Fisher, da uno studio dei risultati ottenuti da ricercatori inglesi sull'isolamento dei geni Rh, concluse che dovevano esservi 6 antigeni, riuniti in 3 coppie D-d, C-c, E-e. I rapporti tra i membri



secondo Fisher-Race

Fig. 1

di queste coppie sono rapporti di allelomorfismo genetico; si tratta cioè per ogni coppia di due varianti dello stesso carattere sierologico, determinate da due differenti alleli, l'uno o l'altro dei quali deve occupare il relativo locus cromosomico. Sul cromosoma Rh esistono quindi in posizione molto ravvicinata tre loci distinti corrispondenti ai tre caratteri D, C, E; mentre il rapporto tra i due membri di ogni coppia D-d, C-c, E-e è di allelismo, il rapporto tra gli elementi delle tre coppie è di concatenazione (fig. 1).

Ciò premesso, nella fig. 2 abbiamo riportato gli alberi genealogici di 16 famiglie, i cui membri presentavano diverse varietà di E.M. che abbiamo distinto in: 1) portatori del disordine

ematico mediterraneo (DEM); 2) morbo di Cooley; 3) anemia mediterranea; 4) ittero emolitico mediterraneo. Per la determinazione completa del fenotipo Rh, ci siamo serviti dei 4 sieri puri anti-C, -c, -D, -E.

Dall'analisi delle famiglie esaminate, mentre possiamo confermare che i geni Rh sono

¹ Durante la divisione riduzionale (meiosi) i cromosomi di ogni paio si attorcigliano l'uno all'altro, quindi si dividono longitudinalmente. Durante questo processo avvengono delle rotture; gli estremi della rottura si risaldano, ma se l'estremo rotto di un cromosoma si salda con l'estremo rotto dell'altro cromosoma della coppia, si ha un « interscambio » o crossing-over.

² Secondo Stern gli antigeni appartenenti allo stesso sistema hanno anche affinità immunologica, biochimica e funzionale.

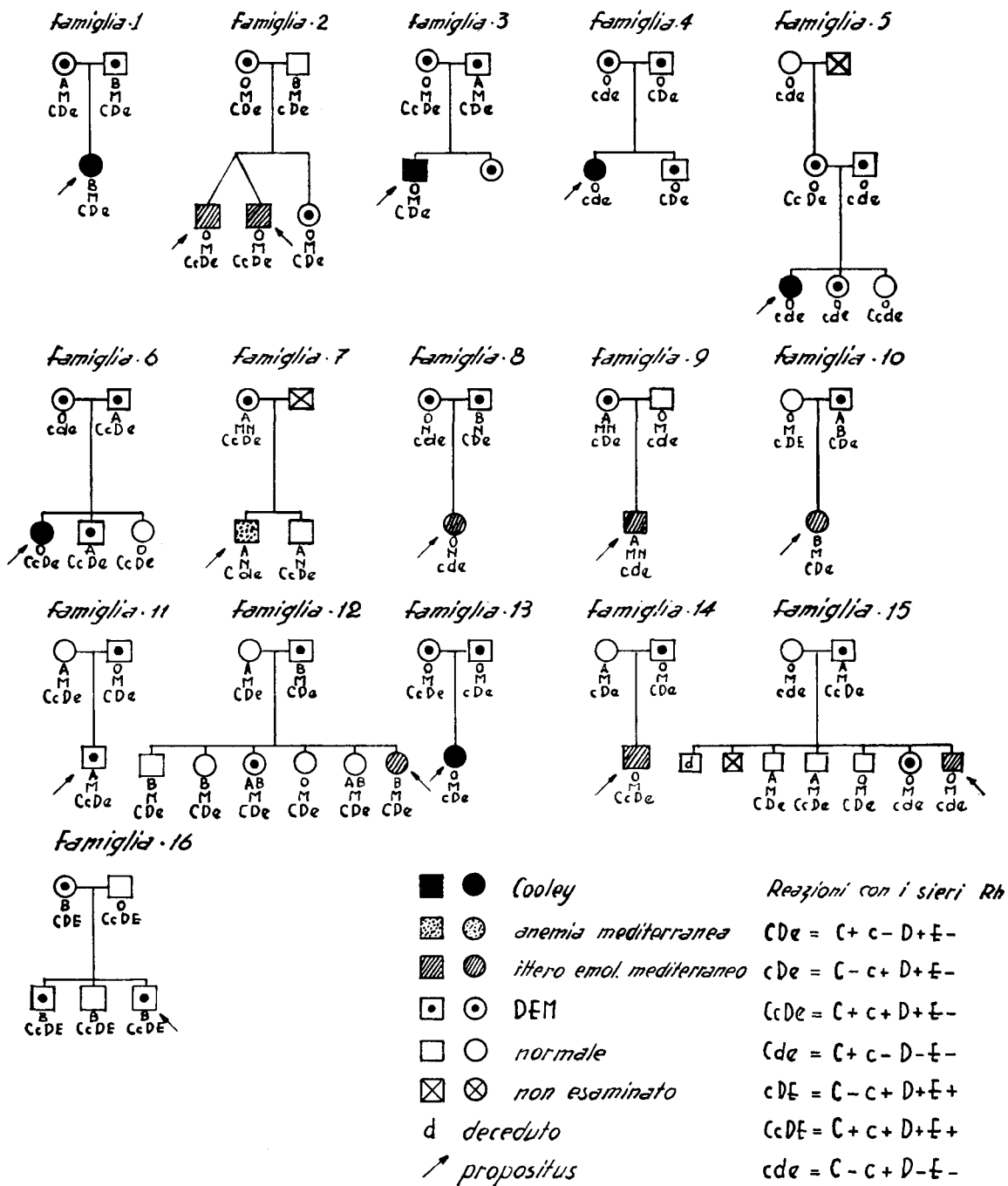


Fig. 2

tra loro strettamente concatenati (associazione stretta), dato che i figli ereditano sempre la stessa combinazione di geni rispetto ai due loci, che esisteva nei genitori, possiamo, d'altra parte, escludere l'esistenza di un linkage stretto tra il gene delle E.M. ed i geni del sistema Rh. Questo ci porta a *concludere* che i relativi loci sono verosimilmente situati su cromosomi diversi, oppure, ipotesi del resto poco probabile, pur trovandosi sullo stesso cromosoma sono tra loro molto distanti, sicchè la concatenazione si attenua, sino a simulare l'indipendenza.

Riassunto

I dati riportati mentre confermano la stretta concatenazione dei geni Rh tra loro, dimostrano l'assenza di un linkage stretto tra il gene delle E. M. ed i geni del sistema Rh.

Bibliografia

- CAMINOPETROS J.: *Ann. méd.* 1938, 43, 104.
CHINI V., FERRANINI A. e PONA G.: *Min. Med.* 1939, 30, 377.
CHINI V.: *Ponencia oficial. Hemopatiás mediterraneas.* Barcellona 1953.
FISHER R. A.: *Nature* 1944, 153, 771.
FISHER R. A., RACE R. R. and TAYLOR G. L.: *Nature* 1944, 153, 186.
GRAZIOSI P.: *Gli uomini paleolitici della Grotta di S. Teodoro* (Messina). Ed. Spinelli, Firenze, 1947 (citato da Muratore e Pontecorvo).
GREPPI E.: *Min. Med.* 1931, 1, 189.
LAMY M. M.: *Sang* 1954, 25, 293.
LUDWIN I., LIMENTANI D. and DAMESHEK W.: *Am. J. Human Genetics* 1952, 4, 182.
MURATORE F. e PONTECORVO M.: *Progresso medico* 1953, 9, 301.
RIETTI F.: *Atti Accad. Sc. Med. e Nat., Ferrara* 1925, 2, 14.
SMITH C. H.: *Am. J. Dis. Child.* 1943, 65, 681.
STERN C.: *Principes of Human Genetics*, Freeman & Co., San Francisco 1949.
VALENTINE W. N. and NEEL J. V.: *Arch. Int. Med.* 1944, 74, 185.

RÉSUMÉ

Les données rapportées ratifient un linkage étroit des gènes Rh entre eux, tandis qu'au même temps démontrent l'absence d'un linkage étroit entre le gène des E. M. et les gènes Rh.

SUMMARY

The reported data confirmed the strict linkage of Rh genes among themselves while no evidence of linkage was found between M. E. and Rh factors.

ZUSAMMENFASSUNG

Die gebrachte Angaben zeigen Abwesenheit eines engen linkage zwischen das gene der M. E. und diejenige des Rh System, und bestätigen das enge linkage der Rh gene untereinander.