

## La Fosfatasi Alcalina Leucocitaria nei Gemelli

L. Gedda, G. Cardinali, G. Cardinali, A. Alfieri, G. Brenci

Dopo la scoperta che i soggetti con leucemia mieloide cronica presentano una delezione del braccio lungo di uno dei cromosomi della coppia 21 (cromosoma Filadelfia o Ph<sup>1</sup>), è stata avanzata l'ipotesi (Moloney, 1961) che in questo cromosoma siano localizzati il gene, o i geni, che controllano la fosfatasi alcalina leucocitaria (FAL). Sulla base di questa ipotesi fu poi postulato che la FAL dovesse essere aumentata nella sindrome di Down, dove esiste una trisomia 21. Numerose ricerche hanno infatti dimostrato che, in questa sindrome, la FAL è spesso elevata (Trubowitz et al, 1962; King et al, 1962a, 1962b; Lennox et al, 1962; O'Sullivan e Pryles, 1963; Alter et al, 1963; Cardinali et al, 1966; Medzewski e Loesch, 1966).

Indagini condotte nel nostro Istituto su un gruppo di 40 bambini affetti da sindrome di Down ci hanno permesso di dimostrare che l'aumento medio della FAL nei pazienti rispetto ai controlli era molto vicino al rapporto previsto di 3 : 2 (Cardinali et al, 1966). Le nostre indagini hanno anche indicato che la FAL può essere aumentata, non solo nei casi di sindrome di Down in cui l'alterazione cromosomica è del tipo trisomia, ma anche nei casi in cui l'alterazione è del tipo traslocazione. Esiste, tuttavia, un certo numero di pazienti in cui i valori della FAL sono sovrapponibili a quelli dei soggetti normali. È noto, d'altro canto, che questa attività enzimatica può variare notevolmente sotto l'influenza di vari fattori fisiologici e patologici, quali l'età, la gravidanza, certi ormoni, le infezioni e altri stati morbosi. Resta quindi da chiarire quale sia l'importanza dei fattori genetici nel controllo della FAL.

Nell'intento di approfondire le nostre conoscenze sull'influenza dei fattori genetici nella variabilità individuale di questa attività enzimatica, abbiamo studiato il comportamento della FAL nei gemelli.

Lo studio è stato condotto su 39 coppie MZ e 35 DZ, di ambo i sessi e di età variabile da 1 mese a 14 anni. Le coppie sono state previamente sottoposte a controllo clinico per evitare di includere nello studio soggetti con processi flogistici o altre malattie in atto.

La FAL è stata determinata con il metodo citochimico proposto da Hayhoe e Quaglino (1958).

L'indice di attività enzimatica è stato determinato classificando 200 granulociti neutrofilici con valori da 0 a 4, in base al numero e all'intensità della colorazione dei granuli. Per maggiori dettagli sui criteri di classificazione rimandiamo al precedente lavoro di Cardinali et al (1966).

I risultati ottenuti hanno dimostrato che la variabilità intracoppia dei valori della FAL è molto minore nelle coppie MZ rispetto alle DZ (Fig. 1). Dal calcolo dei coefficienti di correlazione e dalla conseguente applicazione della formula di

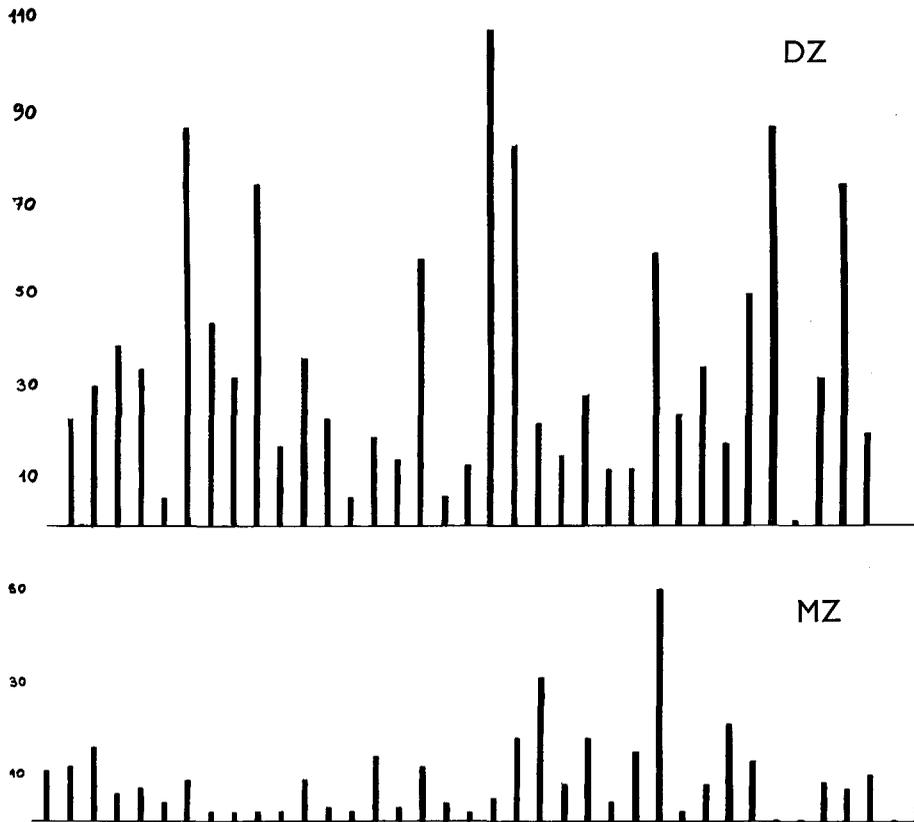


Fig. 1. Differenze intracoppia dei valori della FAL

Holzinger ( $H = \frac{r_{MZ} - r_{DZ}}{1 - r_{DZ}}$ ), risulta che la componente genetica è responsabile della variabilità individuale osservata in misura di circa 90%:

|    | r    | Sr        | H    | Pe(H) |
|----|------|-----------|------|-------|
| MZ | 0.93 | 0.91-0.96 | 0.88 | 0.02  |
| DZ | 0.43 | 0.23-0.63 |      |       |

Le osservazioni sul comportamento della FAL nella leucemia mieloide cronica e nella sindrome di Down hanno una notevole importanza dal punto di vista genetico, in quanto dimostrano l'esistenza di rapporti tra certe alterazioni cromosomiche a livello della coppia 21 e variazioni dell'attività fosfatase leucocitaria.

Esistono, tuttavia, alcuni fatti che rendono difficile ammettere un rapporto diretto tra un gene situato sul cromosoma 21 e l'attività della FAL, fra cui, principalmente:

- 1) Nella leucemia mieloide cronica la FAL non è diminuita del 50% rispetto alla norma — come sarebbe da attendersi in base all'ipotesi che questo enzima sia controllato direttamente da uno o più geni localizzati nel braccio lungo del cromosoma 21 — ma è in genere ridotta a valori molto bassi, spesso prossimi allo zero;
- 2) La FAL può aumentare nella leucemia mieloide cronica nel corso di complicazioni infettive o durante le fasi di acutizzazione della malattia;
- 3) In alcuni casi di sindrome di Down si trovano valori della FAL sovrapponibili a quelli normali.

Al momento attuale, due sono le ipotesi principali che possono essere prospettate: la prima, proposta da King et al (1962*b*) e condivisa da vari autori, ammette l'esistenza di un controllo multiplo della FAL. Secondo questa ipotesi, esisterebbe un gene determinante fondamentale, situato su un cromosoma differente dal 21, o su quella parte del cromosoma 21 che non è colpita dalla delezione che caratterizza il cromosoma Ph<sup>1</sup>; sul braccio lungo del cromosoma 21 sarebbero invece situati il gene o i geni regolatori, che agirebbero reprimendo o dereprimendo il gene determinante fondamentale.

La seconda ipotesi ammette che la FAL sia controllata direttamente da geni situati sul cromosoma 21, e che le modificazioni dell'attività enzimatica, osservate, ad esempio, nella leucemia mieloide cronica, dipendano da fattori fisiologici che influenzano la FAL entro i limiti consentiti dal controllo genetico.

Indipendentemente dai rapporti tra cromosoma 21 e FAL, i dati da noi ottenuti nei gemelli dimostrano chiaramente che la variabilità individuale dell'attività fosfatase è strettamente controllata da fattori genetici, anche se vari fattori fisiologici e patologici possono provocare variazioni significative di questa attività enzimatica.

### Bibliografia

- ALTER A. A., LEE S. L., POURFAR M., DOBKIN G. (1963). Studies on leukocyte alkaline phosphatase in mongolism, a possible chromosome marker. *Blood*, **22**: 165.
- CARDINALI G., CARDINALI G., RENZULLI F., CAPOTORTI L., FERRANTE E. (1966). La fosfatasi alcalina leucocitaria nella sindrome di Down. *Acta Genet. Med. Gemellol.*, **15**: 231.
- HAYOE F. G. J., QUAGLINO D. (1958). Cytochemical demonstration and measurement of leukocyte alkaline phosphatase activity in normal and pathological states by modified Azo-Dye counting technique. *Brit. J. Haemat.*, **4**: 375.
- KING M. J., GILLIS E. M., BAIKIE A. G. (1962*a*). The polymorph alkaline phosphatase in mongolism. *Lancet*, **2**: 661.
- — — (1962*b*). Alkaline phosphatase activity of polymorphs in mongolism. *Lancet*, **2**: 1302.

- LENNOX B., WHITE H. S. C., CAMPBELL J. (1962). The polymorph alkaline phosphatase in mongolism. *Lancet*, **2**: 991.
- MEDZEWSKI B., LOESCH D. (1966). The alkaline phosphatase activity of mature granulocytes in Down's syndrome. *Acta Genet. (Basel)*, **16**: 321.
- MOLONEY W. C. (1961). Histochemical studies on leukocytes. *Proc. 8th Congr. Europ. Soc. Haematol., Vienna*.
- O'SULLIVAN M. A., PRYLES C. V. (1963). A comparison of leukocyte alkaline phosphatase determination in 200 patients with mongolism and 200 familial controls. *New Eng. J. Med.*, **268**: 1168.
- TRUBOWITZ S., KIRMAN D., MASK B. (1962). The leukocyte alkaline phosphatase in mongolism. *Lancet*, **2**: 486.

Prof. L. GEDDA, Istituto di Genetica Medica e Gemellologia Gregorio Mendel, Piazza Galeno 5, 00161 Roma, Italy.