
ATTI ACCADEMIA NAZIONALE DEI LINCEI
CLASSE SCIENZE FISICHE MATEMATICHE NATURALI
RENDICONTI

NAZZARENO LUCARINI, CONCETTA LUPO DI PRISCO,
LAURA ZAMPARINI, LUCIANO TERRENATO

**Incidenza della pseudocolinesterasi atipica umana
nella provincia di Macerata**

*Atti della Accademia Nazionale dei Lincei. Classe di Scienze Fisiche,
Matematiche e Naturali. Rendiconti, Serie 8, Vol. 60 (1976), n.5, p. 686–690.*
Accademia Nazionale dei Lincei

http://www.bdim.eu/item?id=RLINA_1976_8_60_5_686_0

L'utilizzo e la stampa di questo documento digitale è consentito liberamente per motivi di ricerca e studio. Non è consentito l'utilizzo dello stesso per motivi commerciali. Tutte le copie di questo documento devono riportare questo avvertimento.

*Articolo digitalizzato nel quadro del programma
bdim (Biblioteca Digitale Italiana di Matematica)
SIMAI & UMI*

<http://www.bdim.eu/>

Genetica. — *Incidenza della pseudocolinesterasi atipica umana nella provincia di Macerata.* Nota di NAZZARENO LUCARINI (*), CONCETTA LUPO DI PRISCO (**), LAURA ZAMPARINI (*) e LUCIANO TERRENATO (***), presentata (****) dal Socio G. MONTALENTI.

SUMMARY. — Pseudocholinesterase activity was determined in 216 individuals living in the province of Macerata. Six heterozygotes for the atypical allele were found. An estimate of 1.4 ± 0.5 percent for the frequency of the atypical allele was obtained.

Il sangue umano contiene due tipi di esterasi, una nei globuli rossi, denominata acetilcolinesterasi (detta anche colinesterasi vera), l'altra nel plasma, denominata pseudocolinesterasi. La prima, la cui denominazione completa è acetilcolina acetilidrolasi (EC 3.1.1.7), idrolizza preferenzialmente l'acetilcolina, mentre la seconda, la cui denominazione completa è acetilcolina acilidrolasi (EC 3.1.1.8) idrolizza preferenzialmente esteri di acidi grassi con catena lunga.

L'attività enzimatica della pseudocolinesterasi presenta una notevole variabilità geneticamente controllata. Dal momento che essa idrolizza il suxametonio (succinil-dicolina), un miorelaxante spesso usato durante la anestesia chirurgica o la shockterapia psichiatrica, e che i soggetti con ridotta attività possono sviluppare una pericolosa prolungata apnea dopo il trattamento, è di ovvio interesse sociale stimare, in base a ricerche di genetica di popolazioni, la reale probabilità di questo rischio.

Il polimorfismo genetico è sotto il controllo di due distinti loci genici. Per il primo, denominato E_1 (o Ch_1) sono possibili almeno quattro distinti alleli: il cosiddetto normale o Usual (E_1^u o Ch_1^U) a cui è associata una normale attività, l'atipico o dibucaina-resistente (E_1^a o Ch_1^D) al quale è associata una attività pari a circa il 25 % del normale, la quale viene molto meno del normale inibita dalla dibucaina (del 20 % circa rispetto all'80 % ad una concentrazione $10^{-5}M$), il fluoruro-resistente (E_1^f o Ch_1^F) al quale è associata un'attività pari a circa il 60 % del normale e che viene inibita meno del normale dal fluoruro di sodio (del 30-40 % rispetto al 60 % del normale) ed infine il silente (E_1^s o Ch_1^S) al quale è associata un'attività praticamente nulla.

Per il secondo locus (E_2 o Ch_2) si può elettroforeticamente determinare l'esistenza o l'assenza di una componente denominata C_5 , che, quando è presente ($C_5 +$), determina un incremento dell'attività pari a circa il 30 % rispetto a quando è assente ($C_5 -$).

(*) Laboratorio di Genetica, Università di Camerino.

(**) Istituto di Zoologia e Anatomia Comparata, Università di Camerino.

(***) Istituto di Genetica, Università di Roma.

(****) Nella seduta dell'8 maggio 1976.

Dal punto di vista clinico sono rilevanti solo gli alleli del primo locus in quanto è risultato che sono soggetti al rischio dell'apnea prolungata dopo il trattamento con suxametonio in modo elevatissimo gli omozigoti per l'allele silente ($E_1^s E_1^s$); in modo elevato gli omozigoti per il dibucaina-resistente o atipico ($E_1^x E_1^x$) e gli eterozigoti per il silente e l'atipico ($E_1^s E_1^x$); in modo intermedio gli omozigoti per il fluoruro-resistente ($E_1^f E_1^f$) e gli eterozigoti per il silente ed il fluoruro-resistente ($E_1^f E_1^s$) nonché quelli per l'atipico ed il fluoruro-resistente ($E_1^x E_1^f$); sono infine indenni da rischio tutti gli altri genotipi ($E_1^u E_1^u$, $E_1^s E_1^s$, $E_1^x E_1^x$, $E_1^u E_1^u$).

I vari alleli hanno frequenze notevolmente diverse con variazioni anche cospicue nelle numerose popolazioni umane studiate. In quelle caucasiche E_1^u ha una frequenza del 98 % circa, E_1^s dell'1,5 % circa e E_1^f dello 0,5 % circa; l'allele silente (E_1^s) sembra essere frequente solo tra gli esquimesi (per una esauriente rassegna accompagnata da una estesa bibliografia vedi E. R. Giblett, 1969).

Per quanto riguarda la popolazione italiana esistono solo dati molto parziali ed è sembrato pertanto opportuno esaminarne un piccolo campione.

MATERIALI E METODI

Sono stati esaminati 216 soggetti di ambo i sessi (81 maschi e 135 femmine), adulti, non imparentati. Il sangue eparinizzato, prelevato presso il laboratorio di Analisi dell'Ospedale di Camerino, è stato centrifugato a 4 °C e 5.000 giri ed il plasma, diluito immediatamente con tampone fosfato 0,2 M, pH 7,1, esaminato il giorno stesso del prelievo.

È stato adottato il metodo di Morrow e Motulsky (1968) con il quale è solo possibile distinguere gli omozigoti per l'allele usuale ($E_1^u E_1^u$), gli eterozigoti per l'atipico e l'usuale ($E_1^u E_1^x$) e gli omozigoti per l'atipico ($E_1^x E_1^x$). D'altro canto per i fini preventivi suddetti il metodo è più che sufficiente visto che la grandissima maggioranza dei soggetti esposti a rischio elevato è costituito di omozigoti per l'atipico.

Il metodo si fonda sulla capacità del composto RO2-0683 (dimetil-carbamato del (2 idrossi-5-fenilbenzil)-trimetil-ammonio bromuro) di inibire l'idrolisi del substrato alfa-naftil acetato da parte della pseudocolinesterasi usuale; l'atipica è praticamente insensibile alla inibizione. La reazione è accoppiata alla trasformazione di un sale di diazonio (5-cloro-0-toluidina) in un composto colorato la cui concentrazione è misurabile fotometricamente.

L'efficienza del metodo è elevatissima perché gli omozigoti per l'usuale presentano una inibizione che va dal 70 al 100 % circa; gli eterozigoti dal 40 al 60 % circa e gli omozigoti per l'atipico inferiore al 30 % (per i dettagli del metodo vedi Morrow e Motulsky, 1968).

RISULTATI

Dei 216 soggetti esaminati 210 hanno mostrato un'attività normale e 6 sono risultati invece eterozigoti per l'enzima atipico (vedi fig. 1). Nessuna differenza significativa è stata trovata tra maschi e femmine né per la frequenza di eterozigoti né nelle percentuali medie di inibizione dei soggetti normali ed eterozigoti (vedi Tabella I).

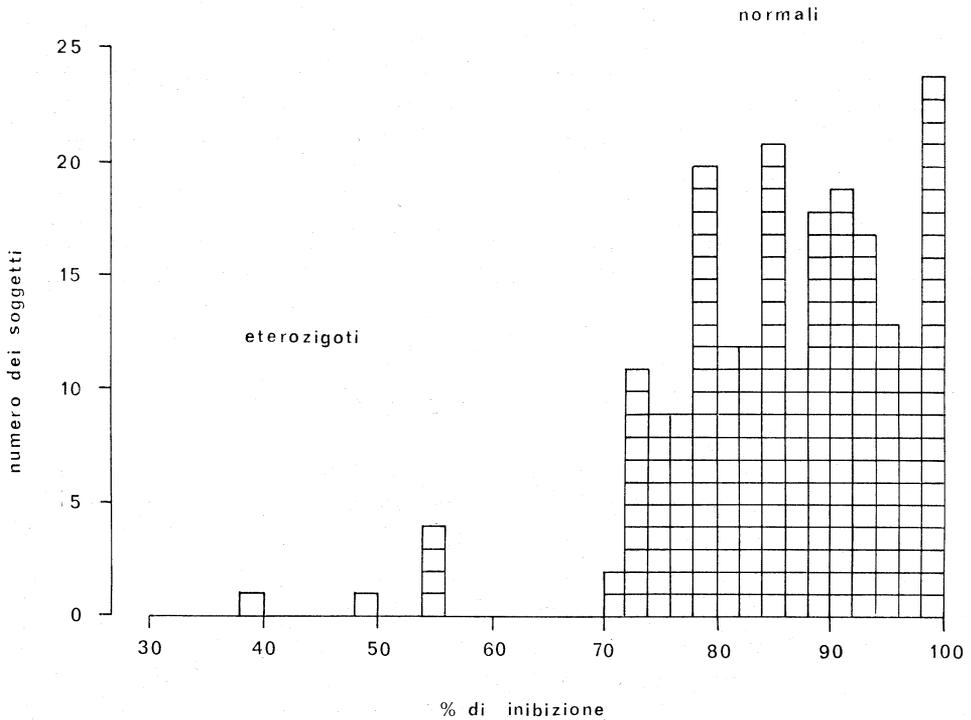


Fig. 1. - Distribuzione della percentuale di inibizione della attività pseudocolinesterasica mediante RO2-0683 nei 216 soggetti del campione esaminato.

TABELLA I.

Percentuali medie di inibizione nei soggetti normali ed eterozigoti per l'allele atipico, maschi e femmine, del presente campione.

	Normali			Eterozigoti	
	n.	n.	Medie \pm SD	n.	Medie \pm SD
Maschi	81	78	87 \pm 7	3	50 \pm 8
Femmine . .	135	132	87 \pm 8	3	53 \pm 2

DISCUSSIONE

Il metodo adottato fornisce con sufficiente accuratezza la frequenza dell'allele atipico, visto che i possibili errori di classificazione (verrebbero infatti classificati come eterozigoti per l'atipico sia gli omozigoti per il fluoruro resistente che gli eterozigoti per l'atipico ed il fluoruro resistente) riguardano casi estremamente rari.

La frequenza di eterozigoti riscontrata nel presente campione ($6/216 = 0,02777$) fornisce una stima della frequenza dell'allele E_1^a pari a $0,014 \pm 0,005$.

TABELLA II.

Frequenze dell'allele atipico della pseudocolinesterasi (E_1^a) in alcune popolazioni umane; nei casi in cui sono stati eseguiti più esami, sono riportati i valori minimi e massimi (modificata da Seegmiller, 1975).

Caucasici:	
Tedeschi	0,007-0,016
Francesi	0,019
Inglese	0,019
Greci	0,014-0,025
Italiani (Macerata)	0,014
Mongolici	
Neri	0,000-0,005
Esquimesi	0,000-0,009
Amerindi	0,000-0,009
Lapponi	0,005-0,024
Pigmei	0,000

Questa frequenza, come si rileva dalla Tabella II, è perfettamente compatibile con le frequenze riscontrate in altre popolazioni Caucasiche studiate finora (per un'ampia rassegna della distribuzione geografica degli alleli per la pseudocolinesterasi vedi Seegmiller, 1975). Queste frequenze dell'allele atipico sono tra le più alte riscontrate nelle popolazioni umane dal momento che gli altri gruppi razziali presentano frequenze inferiori o addirittura, come nei Pigmei, l'allele atipico sembra essere assente.

Al momento nessuna convincente spiegazione esiste per queste differenze e tutte quelle proposte hanno un carattere fortemente speculativo.

BIBLIOGRAFIA

- E. R. GIBLETT (1969) - *Genetic Markers in Human Blood*. Blackwell Scientific Publications, Oxford and Edinburgh.
- A. C. MORROW and A. G. MOTULSKY (1968) - *Rapid screening method for the common atypical pseudocholinesterase variant*, « J. Lab. Clin. Med. », 71, 350.
- H. SEEGMILLER (1975) - *On the geographycal Distribution of Pseudocholinesterase Variants*, « Humangenetik », 26, 167.