

VALTER GUALANDRI

CANCRO E GRUPPI SANGUIGNI

(Presentato dal Socio Prof.ssa Luisa GIANFERRARI)

La scoperta dei gruppi sanguigni del sistema ABO e la definizione delle proprietà immunologiche che li caratterizzano è opera di Landsteiner e risale al 1900; la prima descrizione degli antigeni del sistema Rh fu proposta da Landsteiner e Wiener nel 1940. Successivamente lo studio delle caratteristiche immunologiche del sangue ha assunto l'ampiezza e la dignità di una scienza specialistica vera e propria – l'immunoematologia, configuratasi quasi per la convergenza della genetica e dell'immunologia – ed ha portato alla scoperta di numerosi sistemi gruppoematici, ciascuno dei quali comprende a sua volta diversi gruppi sanguigni.

Le caratteristiche immunologiche che contraddistinguono ogni gruppo sanguigno, e pertanto ogni sistema gruppoematico, consistono nella presenza sulla superficie dei globuli rossi di antigeni o agglutinogeni evidenziabili ed identificabili mediante sieri specifici; questi ultimi contengono sempre anticorpi, o agglutinine, immuni, ottenuti cioè immunizzando animali con globuli rossi umani, solo per il sistema ABO esistono anche anticorpi naturali in quanto i gruppi di tale sistema sono appunto definiti sia dalla distribuzione degli agglutinogeni eritrocitari A e B, sia contemporaneamente dalla distribuzione delle corrispondenti agglutinine seriche alfa e beta.

I gruppi sanguigni sono caratteri ereditari, in quanto la presenza e la specificità degli agglutinogeni eritrocitari sono geneticamente controllate: per la maggior parte dei sistemi gruppoematici immunologicamente definiti è anche nota la correlazione idiotipica ed il modello teorico di trasmissione ereditaria.

La scoperta dei gruppi sanguigni costituisce un evento scienti-

fico di importanza estremamente grande sia su un piano essenzialmente pratico applicativo, sia da un punto di vista scientifico speculativo. Tale scoperta ha infatti permesso che nella pratica medica entrasse, sostanzialmente scevra da ogni rischio, la emotrasfusione, sulla cui diffusione, indicazioni ed utilità è superfluo dilungarsi. Le nozioni immunologiche e genetiche via via acquisite in questo campo hanno anche consentito di chiarire la patogenesi di alcune anemie emolitiche – come la malattia emolitica del neonato da incompatibilità materno-fetale – il cui meccanismo etiopatogenetico è direttamente rappresentato dalla appartenenza ad un certo gruppo sanguigno. Ma non solo in clinica, e con un peso così rilevante, intervengono le nozioni teoriche e tecniche che attualmente si possiedono, ma anche in medicina legale nei casi di discussa paternità o nei problemi di identificazione di macchie di sangue o di altri materiali organici, ed anche in antropologia nello studio delle distribuzioni delle frequenze emogruppali nei vari gruppi etnici.

Dall'epoca della scoperta dei gruppi sanguigni fino al 1953 è stata opinione comune che essi fossero caratteri biologicamente indifferenti, tali cioè da non apportare né un vantaggio né uno svantaggio qualunque fosse la loro identità immunologica, con l'eccezione s'intende rappresentata dalle anemie emolitiche da incompatibilità. In termini più rigorosamente scientifici tale convinzione si esprime anche escludendo che questi caratteri, nei confronti dei quali la specie umana mostra un così ampio polimorfismo, intervengano nei meccanismi della selezione naturale. Alcune ricerche condotte da Alexander e Higley nel 1921 avvalorarono tale opinione: questi Autori studiarono la distribuzione dei gruppi sanguigni del sistema ABO su di un complesso di circa 2500 pazienti e giunsero alla conclusione che nessuna delle 17 entità nosologiche prese in considerazione manifestava un'associazione con qualcuno dei fenotipi emogruppali. Negli anni successivi furono condotte numerose altre ricerche dello stesso tipo e con gli stessi metodi su svariate malattie e – salvo qualche rara eccezione, per altro emersa da studi retrospettivi – tutte confermarono l'ipotesi che per le forme morbose studiate i fenotipi gruppoematici fossero distribuiti fra i malati allo stesso modo che fra i sani, oppure – il che è sostanzialmente lo stesso – che tutte le malattie studiate colpissero con la stessa frequenza gli individui appartenenti a ciascun gruppo sanguigno, cioè, in termini più pratici, che l'appartenenza ad un qualunque gruppo sanguigno non costituisse né una predisposizione né una difesa verso alcuna malattia.

Questi concetti si sono dimostrati profondamente errati per lo meno per alcune malattie, ed attualmente è anche possibile individuare i motivi di errore intervenuti negli studi sopra citati: l'esigua ampiezza dei campioni sperimentali, l'inadeguatezza dei campioni di controllo, le definizioni diagnostiche clinicamente inesatte e soprattutto la mancanza di metodi statistici rigorosi e sufficientemente sensibili costituiscono tali ragioni di errore. Con le ricerche di AIRD nel 1953 e soprattutto con la messa a punto dei metodi biometrici di Woolf (1955), Haldane (1956) e Li (1961) ebbe inizio quella serie molto ampia di ricerche che portò alla scoperta del fenomeno delle associazioni fra gruppi sanguigni e malattie.

Le associazioni fra gruppi sanguigni e malattie costituiscono un fenomeno biologico che si manifesta, e pertanto si può studiare, sotto diversi punti di vista:

a) come una distribuzione statisticamente non omogenea delle incidenze di malattia nei vari gruppi sanguigni;

b) come una distribuzione statisticamente non omogenea delle frequenze gruppoematiche fra i soggetti affetti dalla malattia in studio ed i soggetti sani di controllo;

c) come una maggior suscettibilità alla malattia in studio dei soggetti appartenenti ad un certo gruppo sanguigno rispetto a quelli di altro gruppo.

Quest'ultimo concetto, in un certo senso estrapolato dai due precedenti, corrisponde al cosiddetto « rischio relativo di malattia » e costituisce la metodica di studio delle associazioni più frequentemente seguita, sia perché sono stati messi a punto a questo fine procedimenti biometrici molto sensibili e rigorosi, sia perché essa rende evidente e di immediata accezione il significato delle associazioni stesse. Dopo quanto è stato finora esposto deve essere ribadito il concetto della natura intrinseca del fenomeno delle associazioni fra gruppi sanguigni e malattie, soprattutto al fine di evitare ogni equivoco con le associazioni genetiche propriamente dette. Queste ultime infatti sono la diretta conseguenza della localizzazione di fattori correlati con diversi caratteri su un'unica coppia di cromosomi omologhi: tali fattori, e quindi i fenotipi che loro corrispondono, risultano pertanto quasi uniti e vincolati l'uno all'altro – cioè associati – e solo l'evenienza del fenomeno dell'interscambio può

rompere l'associazione stessa; anche in questo caso però nei discendenti di alcuni tipi di incrocio utili allo scopo, si osservano frequenze fenotipiche e genotipiche diverse da quelle attese nell'ipotesi di segregazione indipendente dei caratteri associati. Dunque l'associazione genica o linkage è un fenomeno direttamente correlato con una situazione citologica definita ed estrinsecantesi in ogni singolo incrocio, o meglio in ogni individuo al momento della maturazione dei gameti come fenomeno necessario ed assoluto, chè anzi l'associazione genica perde sostanzialmente il suo effetto fenotipico e diventa difficilmente evidenziabile quando venga studiata su popolazioni che siano da lungo tempo in panmixia. Le associazioni fra gruppi sanguigni e malattie sono invece associazioni a livello fenotipico, non correlate o meglio solo mediamente correlate con l'idiotipo individuale; per questo motivo esse costituiscono un fenomeno contingente, non necessario né individuale, solo statisticamente evidenziabile su grandi campioni.

Si usa affrontare il problema delle associazioni fenotipiche distinguendone due aspetti: uno matematico-statistico ed uno biologico. Il primo concetto comprende sostanzialmente la metodologia seguita per lo studio delle associazioni stesse. Come è già stato detto, tale metodologia è sufficientemente rigorosa e sensibile e, qualora vengano rispettati alcuni criteri essenziali, porta a risultati per se stessi inoppugnabili. I criteri cui si è sopra accennato, consistono essenzialmente nel superamento di alcune difficoltà che si pongono già al momento del campionamento, cioè della raccolta del materiale da studiare; esse, e quindi i criteri da seguire, possono essere sintetizzate in alcuni punti:

- 1) l'esattezza della classificazione diagnostica della forma morbosa: debbono essere prese in considerazione di volta in volta entità nosologiche definite esattamente nei loro fattori etiologici e nella loro patogenesi; così per esempio non è lecito, né porterebbe a risultati significativi, prendere in esame le neoplasie in genere o malattie ad etiologia indefinita, bensì partitamente neoplasie interessanti organi definiti oppure eventi patologici con fattori etiologici batterici specifici, per restare negli esempi posti;

- 2) il campione di studio, quello cioè costituito da soggetti affetti dalla forma morbosa in studio, deve essere rappresentativo dell'universo statistico dei portatori di quella forma; pertanto non è lecito, per esempio condurre una ricerca su un campione di individui malati tipizzati solo per necessità cliniche, per esempio a scopo trasfusionale;

3) il campione di controllo, quello costituito da individui non portatori della malattia, deve essere omogeneo per le restanti variabili – specialmente l'età – con il campione sperimentale, cioè deve provenire dalla stessa popolazione;

4) entrambi i campioni debbono essere sufficientemente grandi, perché le associazioni fenotipiche hanno in genere un'intensità piuttosto debole e si manifestano quindi tanto più chiaramente quanto più ampi sono i campioni presi in considerazione.

Il primo procedimento statistico che si applica ai campioni configurati secondo i criteri sopra esposti, consiste nel verificare l'omogeneità della distribuzione delle frequenze gruppoematiche loro caratteristiche con quelle attese nell'ipotesi di panmixia al fine di assicurarsi che non siano intervenuti fattori selettivi nella raccolta dei dati. A tale fine si applica il test di Stevens (1950) secondo la formula:

$$1) \quad \chi^2 = D^2 \cdot 2N \cdot [1 + (r/p + q)]$$

in cui: $D = 1 - (p + q + r)$; p = frequenza del gene A; q = frequenza del gene B; r = frequenza del gene O; N = numero dei soggetti.

Successivamente si può verificare l'omogeneità – o evidenziare l'eterogeneità totale – fra le distribuzioni delle frequenze gruppoematiche assolute nel campione dei malati e nel campione di controllo mediante il test χ^2 in tabelle 2×4 secondo la formula:

$$2) \quad \chi^2 = [(f_1^2/t) - (S^2/T)] \cdot (T^2/S \cdot C)$$

dove: f_1 = frequenze emogruppali nei malati; t = totali parziali delle righe; S = totale della colonna dei malati; C = totale della colonna dei sani; T = totale generale.

Il χ^2 totale che così si ottiene esprime dunque una valutazione complessiva della eterogeneità fra le due distribuzioni di frequenza e può essere scomposto nei suoi componenti parziali in tabelle 2×2 . La scelta dei confronti 2×2 deve essere effettuata mediante una suddivisione ortogonale delle otto frequenze gruppoematiche (4 per i malati e 4 per i controlli) e porta all'identificazione del confronto che esercita il maggior peso nella determinazione dell'eterogeneità totale, o in parole povere all'individuazione dei due gruppi sanguigni o raggruppamenti di

essi, nei quali l'incidenza della malattia è più eterogeneamente distribuita. Tuttavia il metodo più sensibile ed utile per evidenziare le associazioni fenotipiche consiste, come si è detto, nel calcolo del rischio relativo di malattia. Questo valore è sostanzialmente il rapporto pesato fra le frequenze dei malati e dei sani nei due gruppi sanguigni cui esso si riferisce. Così per esempio indicando con H e K le frequenze assolute dei gruppi A e O fra i portatori di una certa malattia e con h e k le frequenze degli stessi gruppi fra i sani, il rischio di malattia relativo al confronto $A : O$ è dato dalla formula:

$$3) \quad x = h \cdot K / H \cdot k$$

Pertanto il rischio relativo di malattia è un valore reale, un rapporto obbiettivo: per esempio se per una certa entità nosologica si ottenesse per il confronto $A : O$ un rischio relativo uguale a 1,25, questo significherebbe che effettivamente nei campioni studiati sono stati reperiti 125 soggetti di gruppo A contro 100 di gruppo O , mentre, dato il calcolo effettuato, le due frequenze avrebbero dovuto equivalersi. In pratica poi si attribuisce al valore di rischio relativo un significato più esteso affermando che – nell'esempio proposto – i soggetti di gruppo A hanno il 25% di probabilità in più dei soggetti di gruppo O di contrarre quella malattia. Per la precisione, questa estrapolazione è lecita solo dopo avere verificato che la deviazione riscontrata del rischio relativo dal valore 1, che sarebbe indice di uguale suscettibilità alla malattia, sia statisticamente significativa e non casuale per quel campione. Si deve pertanto valutare la significatività della deviazione del rischio con il test χ^2 dev. mediante la formula:

$$4) \quad \chi^2 \text{ dev.} = y^2/Vy$$

in cui: $y = \log_n x$ e $Vy = 1/H + 1/K + 1/h + 1/k$. È possibile, anzi è molto utile esaminare contemporaneamente campioni di diversa provenienza, mettendo in pratica il procedimento del calcolo combinato. Si calcola così il peso di ciascun campione con la formula:

$$5) \quad w = 1/Vy$$

e poi il rischio combinato di malattia, risultante cioè dall'insieme di tutti i campioni con la formula:

$$6) \quad x_w = \text{antilog}_n (yw/w)$$

La significatività della deviazione del rischio combinato è data da:

$$7) \quad \chi^2_w = (yw)^2/w$$

e la valutazione della eterogeneità fra le aree di provenienza dei singoli campioni è data da:

$$8) \quad \chi^2_{et.} = wy^2 - \chi^2_w$$

In questo modo, dal punto di vista biometrico si giunge a porre in evidenza la presenza delle associazioni fenotipiche, il loro senso, l'intensità e soprattutto la significatività sia in singoli campioni, sia contemporaneamente su vari campioni di diversa provenienza; in quest'ultimo caso si giunge anche a valutare se i campioni siano significativamente eterogenei fra di loro o meno.

I metodi sopra descritti sono stati applicati allo studio, di entità nosologiche della più diversa etiologia e patogenesi, dalle malattie ed etiologia batterica o virale, alle sindromi dismetaboliche a quelle degenerative o malformative congenite, alle malattie neoplastiche. Sono state così evidenziate alcune associazioni caratteristiche le quali, per essere state concordemente verificate su numerosi campioni e con i metodi sopra descritti, debbono considerarsi concordemente provate dal punto di vista matematico. Per non dilungarsi su alcune associazioni, sia pure estremamente tipiche, come quella fra l'ulcera peptica ed il gruppo O, l'anemia perniciosa ed il gruppo A, la malattia reumatica ed il gruppo A, saranno elencate e discusse in questa sede solo le associazioni fra i gruppi sanguigni del sistema ABO ed i tumori maligni interessanti organi diversi.

Su questo argomento si trovano in letteratura numerose ricerche, che si riferiscono a singoli campioni più o meno ampi di soggetti portatori di neoplasie di varie sedi.

Numerosi lavori sono stati condotti anche in questo campo dal Centro di studi di Genetica Umana dell'Università di Milano: lavori di teoria metodologica (Serra, 1959; Serra, 1958; Serra, 1960; Serra, 1961) e ricerche applicative pratiche (Beolchini e Coll., 1957; Beolchini e Coll., 1957; Negri e Coll., 1959; Gualandri e Coll., 1965). Attualmente anzi l'attività del Centro di questo campo si è orientata verso una revisione globale di tutta la letteratura dell'ultimo decennio; sono stati così presi in considerazione numerosissimi campioni relativi a diverse localizzazioni neoplastiche e comprensivi di un numero molto grande di soggetti (circa 15.000 per il cancro dell'utero; circa 50.000 per il cancro dello stomaco; circa 3.000 per il cancro del polmone; ecc.) e sono stati

elaborati con il calcolatore elettronico secondo la metodologia del calcolo combinato esposta precedentemente. Dai lavori pubblicati (Cozzi, 1967; Gualandri, 1967) e da quelli in corso di stesura sono emerse delle conclusioni che, date le dimensioni dei campioni studiati e la metodologia seguita, si possono considerare come definitive ed inoppugnabili dal punto di vista biometrico. Nella tab. 1 sono presentate le forme neoplastiche fino ad ora studiate su di un materiale sufficientemente ampio e le associazioni significative evidenziate.

Il fenomeno delle associazioni fra cancro e gruppi sanguigni è dunque una realtà matematicamente provata: si può affermare con sicurezza che gli individui di gruppo A manifestano una netta predisposizione ad ammalarsi dei tumori maligni precisati nella tab. 1, mentre gli individui di gruppo O ne sono sostanzialmente protetti. Questa conclusione permette anzitutto di rivedere il concetto della « indifferenza biologica » dei gruppi sanguigni precedentemente esposto ed inducono a porre il grave problema del significato biologico delle associazioni stesse.

Dunque per quanto si riferisce ad alcuni tipi di tumori — ed altre malattie — non è indifferente appartenere ad uno piuttosto che ad un altro gruppo sanguigno, in quanto, come si è detto, questa « scelta » può significare una predisposizione o una difesa verso queste gravissime malattie. Ora è fuori di dubbio che i tumori costituiscano un fattore di selezione negativa visto che alterano gravemente lo stato di salute e le funzioni fisiologiche degli individui che colpiscono, dei quali anzi limitano, a volte notevolmente, la sopravvivenza: in tal modo i fenotipi gruppoematici, per il tramite delle loro associazioni con i tumori ed altre malattie, intervengono nei meccanismi della selezione naturale. Evidentemente si deve puntualizzare la dimensione e la natura di questa correlazione sottolineando come essa sia mediata ed attenuata da vari fattori e cioè anzitutto dal carattere contingente, non assoluto delle associazioni stesse, le quali anzi manifestano in genere una intensità piuttosto bassa, ed in secondo luogo dalla considerazione che i tumori insorgono, nella grande maggioranza dei casi, ad un'età decisamente più avanzata di quella minima necessaria per la riproduzione. Per questo motivo i gruppi sanguigni pur essendo soggetti a selezione naturale mantengono un equilibrio genico e genotipico del quale non è stato osservato finora uno spostamento significativo, ma che sarà assai interessante studiare in rapporto al trascorrere del tempo ed al mutare della frequenza dei tumori.

Il significato biologico delle associazioni fra gruppi sanguigni e tumori costituisce tuttora uno dei più interessanti problemi per la bio-

logia in generale e particolarmente per la medicina: acquista infatti sempre maggior credito l'ipotesi che la soluzione di questo problema non avrà solo un interesse limitatamente teorico scientifico, ma anche delle ripercussioni pratiche nella comprensione della patogenesi dei tumori e forse nella loro terapia.

Solo per completezza storica si descrive l'ipotesi cosiddetta della « stratificazione razziale », che fu proposta alcuni anni or sono per spiegare, sostanzialmente privandole di ogni significato, le associazioni fenotipiche. Secondo tale ipotesi la ragione di questo fenomeno solo apparente deve ricercarsi nella struttura stessa delle popolazioni studiate, struttura risultante dalla confluenza di ceppi etnici diversi, caratterizzati ciascuno da un equilibrio gruppoematico suo caratteristico. I gruppi etnici confluenti in una singola popolazione avrebbero mantenuto questo loro equilibrio, costituendo quasi degli strati nell'ambito della popolazione stessa. Pertanto quando una siffatta popolazione viene studiata dal punto di vista della distribuzione dei gruppi sanguigni e di altre caratteristiche, si incorre casualmente nel vizio statistico di prenderne in considerazione solo uno « strato », il quale risulta ovviamente diverso dagli altri data la sua individualità etnologica originale. Le ragioni per cui questa ipotesi è stata definitivamente abbandonata sono evidenti: anzitutto è molto difficile rendersi conto come, dopo secoli di condizione pressoché panmittica, gli strati etnici originali abbiano potuto mantenere la loro individualità; in secondo luogo le associazioni fra gruppi sanguigni e malattie sono state evidenziate identiche nel loro senso e nella loro intensità in popolazioni del tutto diverse: per attribuirle alla stratificazione razziale bisognerebbe dunque ammettere che casualmente in tutti i campioni di tutte le popolazioni è stato preso in esame uno strato etnico uguale, il che è estremamente improbabile; infine, poiché sono state riscontrate diverse associazioni in un'unica popolazione, si dovrebbe ammettere che essa sia costituita da altrettanti strati quante sono le associazioni e che il campionamento casualmente si sia limitato volta per volta ad un singolo strato

Definita per questi motivi l'inattendibilità dell'ipotesi della stratificazione razziale, si deve ammettere un nesso causale fra il gruppo sanguigno A ed alcuni tumori maligni. In linea teorica questo nesso causale potrebbe essere rappresentato da un meccanismo genetico diretto o indiretto. Il meccanismo genetico diretto dovrebbe consistere evidentemente in un'azione pleiotropica: lo stesso fattore che condiziona la specificità emogruppale determinerebbe l'insorgenza della malattia. Questa

ipotesi, per quanto teoricamente possibile, è di difficile comprensione e soprattutto di difficilissimo controllo: si dovrebbe infatti ammettere che lo stesso gene, cui sono correlati caratteri così regolari nella loro estrinsecazione fenotipica e nella trasmissione ereditaria quali sono i gruppi sanguigni, avesse per l'altro aspetto del suo effetto pleiotropico delle caratteristiche di penetranza quanto mai irregolare e di espressività variabilissima. Il meccanismo genetico indiretto dovrebbe attuarsi invece su base biochimica od immunologica per il tramite delle sostanze gruppospecifiche.

Con questo termine si indicano delle sostanze di natura mucopolisaccaridica che sono le dirette responsabili della specificità gruppoemmatica individuale: l'appartenenza di ciascun individuo ad uno qualunque dei gruppi sanguigni noti è pertanto dovuta alla presenza sulla superficie dei globuli rossi dei mucopolisaccaridi specifici per quel gruppo, che sono dunque identificabili con gli agglutinogeni eritrocitari citati all'inizio dell'esposizione.

I mucopolisaccaridi gruppo-specifici sono stati molto ampiamente studiati nella loro composizione chimica, nella loro impronta immunologica e nella loro distribuzione nell'organismo.

Per il primo punto di vista essi sono risultati costituiti da due monosaccaridi il D-galattosio ed il L-fucosio, da due amminozuccheri la N-acetil-D-Glucosamina e la N-acetil-D-galattosamina e da 11 tipi di aminoacidi: le differenze biochimiche fra sostanze gruppospecifiche di diversa impronta immunologica sono pertanto solo di ordine quantitativo dei componenti sopra citati.

Per esempio è tipico della sostanza gruppo-specifica H, il cosiddetto precursore, lo scarso contenuto in L-fucosio.

La specificità immunologica di queste sostanze è geneticamente controllata e corrisponde ovviamente al controllo genetico della individualità emogruppale; a questo proposito è stato anche proposto uno schema della biosintesi delle sostanze gruppo-specifiche, secondo il quale un tipo di sostanza — per così dire, primordiale —, comune a tutti gli individui della specie, subirebbe per tappe successive l'effetto dei genotipi individuali fino al raggiungimento della specificità immunologica definitiva.

Ma ciò che è più interessante, per quanto si riferisce alle associazioni fra gruppi sanguigni e tumori, è la constatazione che le sostanze gruppo-specifiche non hanno ubicazione esclusiva nei globuli rossi, ma sono state reperite in diversi secreti umani — come la saliva ed il latte —, in alcuni substrati organici — come il contenuto di tumori cistici dell'ovario — e nel contesto stesso di alcuni organi, come lo stomaco, la

mammella, il pancreas, le ghiandole salivari ed il collo dell'utero. Anzi a questo proposito è estremamente significativa la considerazione che le sostanze gruppospecifiche sono state reperite con particolare abbondanza proprio in quegli organi che possono essere sede di tumori associati con il gruppo A e per contro che non ne sono state sostanzialmente evidenziate negli organi le cui neoplasie non manifestano associazione con i gruppi sanguigni.

In senso molto generale si può dire che i mucopolisaccaridi gruppospecifici sono presenti ed abbondanti in tessuti di origine entodermica e molto scarsi o assenti nei tessuti di derivazione ectodermica e mesodermica; analogamente i tumori che manifestano associazione con il gruppo A sono quelli che si impiantano su tessuti entodermici, per lo più con funzione ghiandolare. Sembrerebbe dunque che le associazioni fra gruppi sanguigni e tumori si realizzino per il tramite delle sostanze gruppospecifiche che sono presenti, con la loro impronta immunologica, proprio in quei tessuti dove insorge la neoplasia.

Il meccanismo diretto dell'associazione, ciò che chiude il cerchio fra la presenza delle sostanze gruppo-specifiche e l'insorgenza della neoplasia, è per ora soltanto un'ipotesi: quella della analogia immunologica. Il protoplasma della cellula che va incontro alla evoluzione neoplastica, disinserendosi dall'equilibrio organico ed acquistando quelle proprietà di « anarchia biologica » che definiscono la trasformazione maligna, subisce anche delle modificazioni di ordine biochimico, e pertanto immunologico, tali da renderlo simile sotto quest'ultimo punto di vista alla sostanza gruppospecifica A. In siffatte condizioni l'organismo « stenta » a riconoscere come eterogeneo e nemico questo individuo cellulare, per così dire, mimetizzato da proprietà immunologiche molto simili a quelle dell'ambiente in cui si instaura. Le difese anticorpali organiche ne risultano deficitarie o comunque tardive, tanto che la cellula maligna ha modo di moltiplicarsi e di affermarsi come neoplasia: in questo modo si passa da una degenerazione limitata ad una o poche cellule alla malattia, intesa come fenomeno che interessa l'intero organismo.

È molto probabile che il fenomeno originario, la trasformazione neoplastica della cellula, non abbia solo un agente specifico, ché anzi si conoscono fin troppe cause di natura diversissima: (fisica, chimica, virale, ecc.) che possono condurre tutte all'unico effetto della insorgenza di un tumore, ed è anche probabile che questo fenomeno si verifichi frequentemente in ogni individuo visto che ogni individuo è costantemente sottoposto, quando più quando meno, all'azione di agenti cancerogeni tramite inalazione, contatto, ingestione, ecc.; tuttavia l'insorgenza del tumore

inteso nel *sensu clinico* della parola, è condizionata all'estensione dall'ambito cellulare a quello organico ed individuale dell'alterazione originaria: in questa estensione interferisce la reattività dell'organismo ed evidentemente l'azione di difesa deve essere molto valida e polimorfa visto che in sostanza i tumori non hanno una grande frequenza.

Si può comprendere a questo punto quanto sarebbe importante conoscere i fattori della reattività organica; forse più importante, dal punto di vista pratico, che conoscere il meccanismo citologico o enzimatico o genico che sta alla base della trasformazione cancerosa: perché evidentemente a quest'ultima non si potrà mai porre un rimedio definitivo, nemmeno diminuendo l'esposizione agli agenti cancerogeni, il che allo stato attuale sembra già molto difficile.

Il meccanismo complesso delle sostanze gruppospecifiche e delle associazioni fenotipiche sembra indicare che esse interferiscono in questa reattività; probabilmente si tratta di *uno dei molti fattori* della reattività stessa; allo stato attuale delle nostre conoscenze, non è dato di sapere quale peso abbia, ma certamente, data l'entità della posta, sembra utile e doveroso di studiarlo a fondo.

TABELLA 1

ASSOCIAZIONI ACCERTATE
FRA GRUPPI SANGUIGNI E NEOPLASIE

COLECISTI	nessuna associazione
COLON, RETTO e SIGMA	nessuna associazione
ESOFAGO	nessuna associazione
STOMACO	<i>associazione con il Gruppo A</i>
FEGATO E VIE BILIARI	nessuna associazione
LARINGE	nessuna associazione
MAMMELLA	<i>associazione con il Gruppo A</i>
OVARIO	<i>associazione con il Gruppo A</i>
PANCREAS	<i>associazione con il Gruppo A</i>
POLMONE	nessuna associazione
PROSTATA	nessuna associazione
UTERO COLLO	<i>associazione con il Gruppo A</i>
UTERO CORPO	nessuna associazione
GENITALI ESTERNI FEMMINILI	nessuna associazione
VESCICA	nessuna associazione
SISTEMA NERVOSO CENTRALE	nessuna associazione
TIROIDE	nessuna associazione
LEUCOSI IN GENERE	nessuna associazione

RIASSUNTO – Dopo aver premesso alcuni cenni storici sullo studio dei rapporti fra gruppi sanguigni e malattie, l'Autore definisce il fenomeno delle associazioni fenotipiche nei suoi aspetti biometrico e biologico. Viene quindi esposta in dettaglio la metodologia statistica per lo studio di questo fenomeno e sono precisate le nozioni attualmente note circa le associazioni fra i gruppi sanguigni del sistema ABO ed i tumori. Sono discusse infine le ipotesi proposte circa il significato biologico delle associazioni stesse, sottolineando il particolare interesse che offre l'ipotesi dell'analogia immunologica anche in base alle più recenti rilevazioni circa la distribuzione nell'organismo delle sostanze gruppo-specifiche.

SUMMARY – The Author hereby describes the phenomenon of phenotypical associations and the research works formerly carried on this problem and goes on explaining the statistical methods currently in act to study the relations between diseases and the blood groups from the ABO system. The problem of phenotypical associations shows a mathematical side which may be well considered sufficiently cleared and a biological side for the solution of which only some hypotheses lacking an adequate testing have been so far proposed. The research works on the associations between malignant tumours and blood groups prove to be of a particular interest and some very interesting remarks have been made in this field as to a bigger predisposition towards some types of tumour of the people belonging to the A group. At last the hypothesis of the immunological analogy is pointed out as the most fascinating one presently proposed in explaining such associations.

ZUSAMMENFASSUNG – Der Autor beschreibt das Phänomen phänotypischer Assoziation und die Forschung, die sich in der Vergangenheit mit diesem Problem beschäftigt hat; anschliessend stellt er die statistischen Methoden dar, die augenblicklich beim Studium der Verhältnisse zwischen Krankheiten und den Blutgruppen des Systems ABO angewandt werden. Das Problem der phänotypischer Assoziation hat einen mathematischen Aspekt, den man als hinreichend geklärt ansehen kann und zum anderen auch einen biologischen Aspekt, zu dessen Lösung bisher lediglich Hypothesen aufgestellt wurden, die noch nicht durch angemessenen Versuchsreihen untermauert sind. Die Erforschung der Verbindung zwischen bösartigen Tumoren und Blutgruppen sind von besonderem Interesse; in diesem Bereich sind ausserordentlich interessante Beobachtungen über die stärkere Tendenz zur Anfälligkeit für einige Krebstypen bei den Trägern der Blutgruppen A gemacht worden. Schliesslich wird die Immun-Analogie-These als die im Augenblick einleuchtendste für die Erklärung der Assoziation selbst dargestellt.

CENTRO DI STUDI DI GENETICA UMANA DELL'UNIVERSITÀ DI MILANO
E ISTITUTO DI GENETICA DEI TUMORI «CASSA DI RISPARMIO PP.LL. »

Direttore: Prof.sa LUISA GIANFERRARI

BIBLIOGRAFIA

- BEOLCHINI P. E., CRESSERI A., DE MARIA B., MORGANTI G., PERUZZOTTI R., SERRA A.: *Carcinoma gastrico e gruppi sanguigni del sistema ABO*. *Analecta genetica*, 6, 112-117, 1957.
- BEOLCHINI P. E., CRESSERI A., DE MARIA B., MORGANTI G., PERUZZOTTI R., SERRA A.: *Rapporti fra neoplasie del collo dell'utero e gruppi sanguigni del sistema ABO*. *Analecta genetica*, 6, 107-111, 1957.
- COZZI M., GUALANDRI V.: *Sui rapporti fra i gruppi sanguigni del sistema ABO e le neoplasie dell'apparato genitale femminile. I carcinoma ovarico*. *Minerva Ginecologica*, 19/19, 968-972, 1967.
- CRESSERI A., CANTONE A.: *Recenti acquisizioni in tema di sostanze gruppo-specifiche*. Istituto Carlo Erba per Ricerche terapeutiche, III, 1960.
- GUALANDRI V., ORIGLIO A., MILESI M.: *Sui rapporti fra angiomi del viso e gruppi sanguigni del sistema ABO*. *Riv. Ost. Ginec. pratica*, XLVII-12, 11, 1965.
- GUALANDRI V., COZZI M.: *Sui rapporti fra i gruppi sanguigni del sistema ABO e neoplasie dell'apparato genitale femminile. Il Cancro dell'utero*. *Minerva Ginecologica*, 19-20, 993, 1007, 1967.
- HALDANE G. B. S.: *The estimation and significance of the logarithm of a ration of frequencies*. *Ann. Hum. Genet.*, 20, 309-311, 1956.
- LI C. C.: *Genetic methods for epidemiological investigations. A synthesis*. *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, 806-809, 1961.
- LI C. C.: *Blood groups and disease*. *Lancet*, 2, 98-101, 1961.
- NEGRI M., SERRA A., SOINI A.: *Sulle relazioni tra neoplasie della laringe e gruppi sanguigni del sistema ABO*. *Tumori*, 45, 201-206, 1959.
- SERRA A.: *Considerazioni intorno alla metodologia della ricerca sull'associazione fenotipica tra gruppi sanguigni e malattie nelle popolazioni umane*. *Symposium Geneticae Haematologicae*, Roma 1958.
- SERRA A.: *Lo studio dei rapporti tra gruppi sanguigni e malattie. Osservazioni metodologiche*. *Proc. 7th Congres. Intern. Soc. Blood Transfusion*, Roma 1958.
- SERRA A.: *Polimorfismo fenotipico del sistema antigenico ABO e recettività differenziale alle malattie. Aspetti biometrici e biologici*. *Riv. Emoterapia e Immunoemat.* 7, 269-289, 1960.
- SERRA A.: *Sostanze gruppo-specifiche e recettività differenziale alle malattie*. *Trattato Italiano di Medicina Interna*, 1961.
- WOOLF B.: *On the estimating the relation between blood groups and disease*. *Ann. Hum. Genet.*, 19, 251-255, 1955.