

**L. Gedda e G. Torrioli-Riggio**

## Sullo studio morfologico degli eritrociti dal punto di vista della genetica

Fra le acquisizioni più recenti che riguardano il globulo rosso e che hanno un preciso riferimento con la genetica, spiccano quelle relative alla costituzione antigene dell'eritrocita, sia dal punto di vista dell'individualità del sangue condizionata dal genotipo, come anche dal punto di vista delle malattie da incompatibilità materno-fetale che non sono malattie ereditarie in senso proprio, ma indubbiamente malattie a fondamento ereditario, cioè provocate da un particolare incontro di caratteri fenotipici ereditati.

Inoltre riveste oggi un'importanza fondamentale la struttura chimica dell'emoglobina contenuta nell'eritrocita la quale è differente nella vita fetale, nella vita autonoma e in parecchie malattie ereditarie. Perciò anche nel campo delle eritropatie si può parlare di eredità molecolare.

Questo prevalente e motivato interesse della genetica per l'aspetto isoimmunitario e chemio-emoglobinico del globulo rosso ha messo in secondo piano quei classici caratteri qualitativi e quantitativi del globulo rosso che in un recente passato hanno avuto tanto peso nella descrizione e nel « dépiage » delle malattie del globulo rosso, come la sferocitosi dell'ittero emolitico, la macrocitosi dell'anemia perniziosa, la microcitosi delle talassemie, e così via.

In particolare modo i caratteri che riguardano la forma sembrano superati dai caratteri che riguardano la struttura emoglobinica e quasi inclusi in questi; tantochè la determinazione delle emoglobine tende a sostituire le valutazioni eritrocitometriche, considerate come un fenomeno conseguente, anzi come epifenomeno delle emoglobinosi.

In realtà, certe osservazioni, come quella di Pauling così opportunamente ricor-

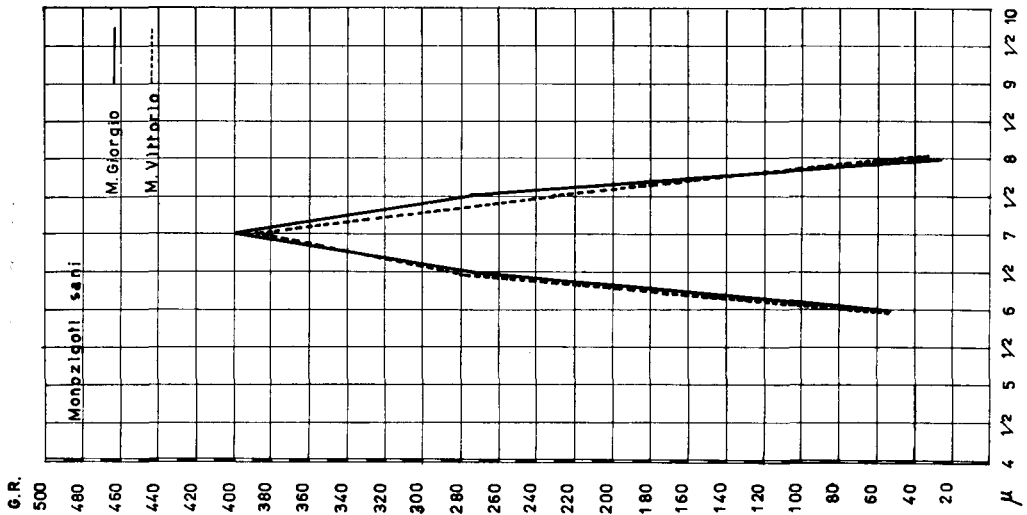


Fig. 1. Scheda 278: Gemelli MZ di anni 10

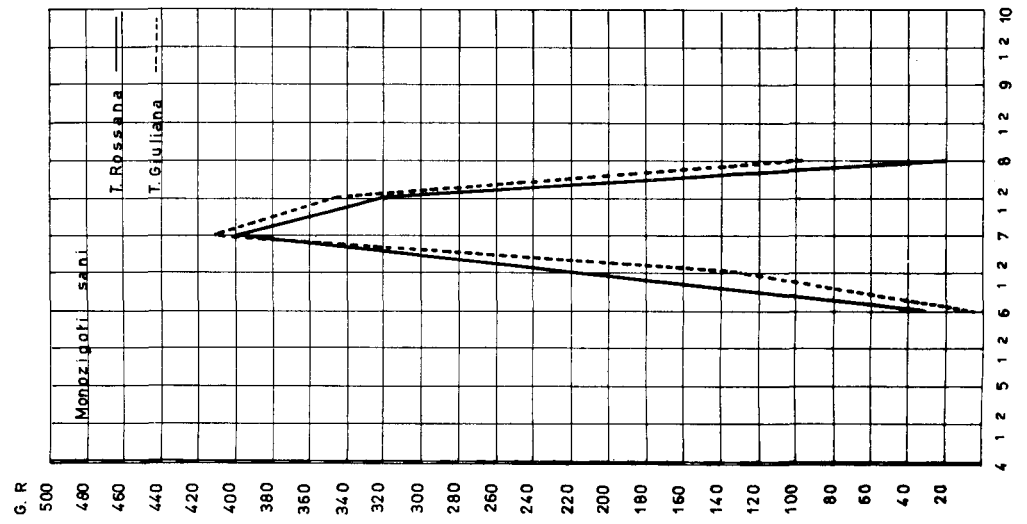


Fig. 2. Scheda 069: Gemelle MZ di anni 16

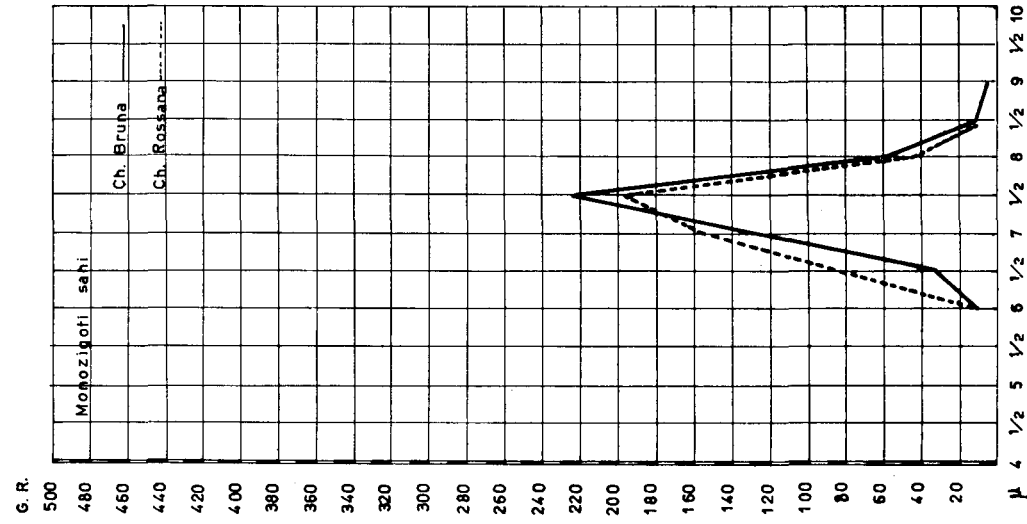


Fig. 3. Scheda 312: Gemelle MZ di anni 19

data dal Prof. Di Guglielmo in apertura del nostro Congresso, e cioè il fatto che gli eritrociti falciformi della drepanocitosi sono tali solo nel sangue venoso mentre diventano normali nel sangue arterioso perchè la molecola emoglobinica si è arricchita di ossigeno, dimostrano lo stretto legame che passa fra contenuto emoglobinico e forma del globulo rosso, nè potrebbe essere diversamente. Ma correlazione e interdipendenza non significano derivazione, e perciò non dimostrano che la forma del globulo rosso sia essenzialmente un epifenomeno della struttura molecolare dell'emoglobina.

Al contrario è logico pensare che perlomeno altrettanta importanza abbiano le molecole dello stroma eritrocitario e le condizioni del *sol* plasmatico nel quale l'eritrocita si trova immerso.

Inoltre delle ben note considerazioni suggerite dalla dottrina genetica devono far pensare alla possibilità che il genotipo dello stroma non sia necessariamente il medesimo genotipo che determina la struttura chimica dell'emoglobina e che essi possono corrispondere a due *feni* distinti. Perciò a noi sembra che nell'indagine genetica intorno al globulo rosso normale e patologico lo studio della forma abbia ragione di esistere a fianco delle più recenti indagini che si riferiscono agli altri aspetti che abbiamo ricordato.

Questo punto di vista è da noi condiviso non solo per delle ragioni teoriche, ma sulla base di numerose osservazioni che da alcuni anni vengono praticate nell'Istituto Mendel su materiale gemellare e non gemellare, normale e patologico, studiando gli eritrociti con la curva di Price-Jones.<sup>1</sup>

Come è noto, la costruzione di questa curva richiede la misurazione al microscopio di almeno 1.000 eritrociti. Si tratta di un'indagine molto soddisfacente dal punto di vista statistico perchè i globuli rossi a disposizione rappresentano una popolazione di cellule libere di sterminate proporzioni in ambiente equiparabile, facile oggetto di rilevamento e di controllo. Secondo i calcoli di Price-Jones i globuli rossi circolanti nell'organismo corrisponderebbero a  $17 \times 10^{12}$ , cioè ad un numero più grande di quello della popolazione umana nel mondo.

Il materiale gemellare è, a sua volta, molto prezioso perchè consente di esplorare dei soggetti che hanno il medesimo patrimonio ereditario (i gemelli monozigotici) e di paragonarli ad altri (i gemelli dizigotici) che sono equivalenti dal punto di vista ambientale anche perchè nati assieme, dal medesimo padre e dalla medesima madre, ma resi diversi da una differente estrazione di caratteri ereditari dal patrimonio dei genitori.

Studiando la curva di Price-Jones su gemelli MZ sani dei due sessi, giovani e adulti, ci siamo trovati di fronte a dei reperti che ci hanno meravigliato per la loro esatta corrispondenza. Ecco un esempio di curve di Price-Jones ricavate da una coppia di gemelli maschi di anni 10 (fig. 1) ed ecco un'altra coppia di curve di Price-Jones riguardante una coppia di gemelle femmine di anni 16 (fig. 2).

<sup>1</sup> PRICE-JONES, D.: *Red blood cells diameters*. London Oxford Medical Publications, 1933.

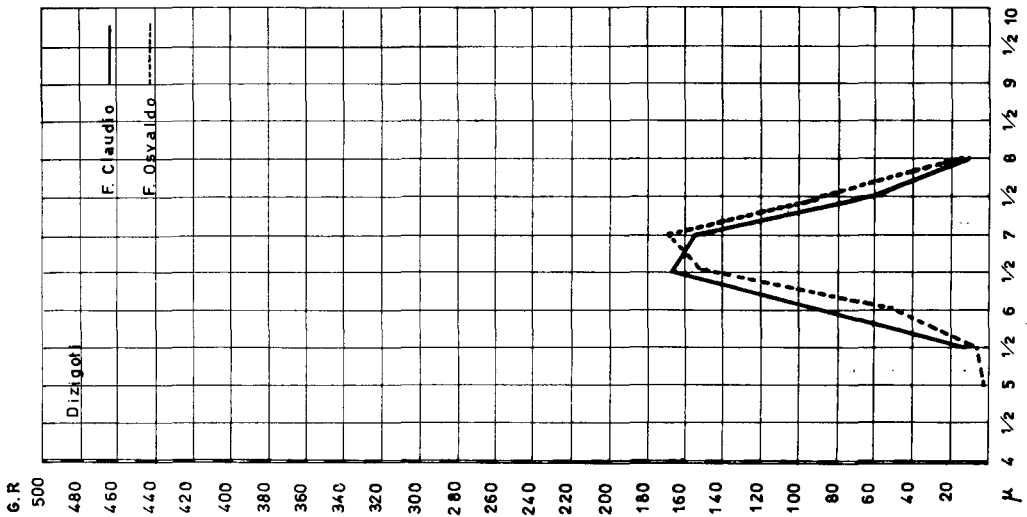


Fig. 4. Scheda 214: Gemelli DZ di anni 3

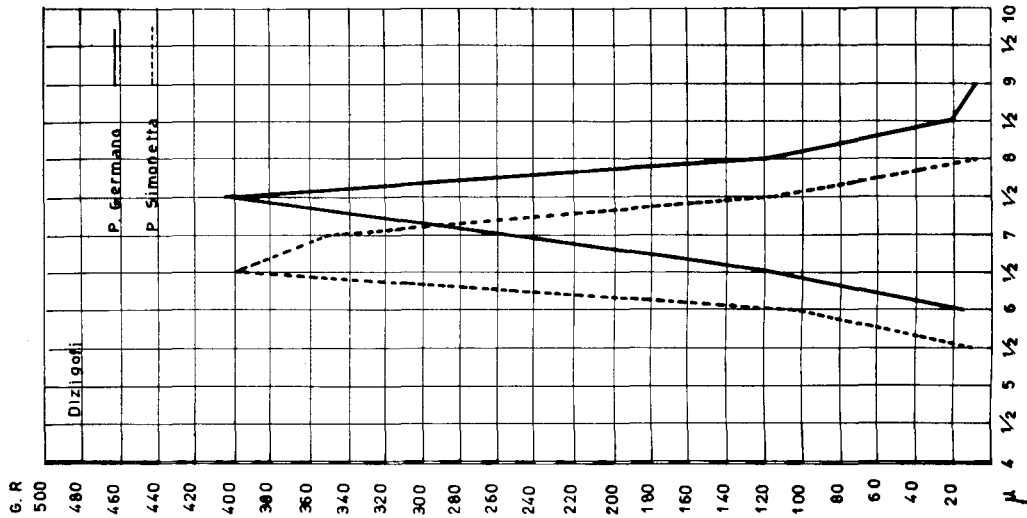


Fig. 5. Scheda 208: Gemelle DZ di anni 5

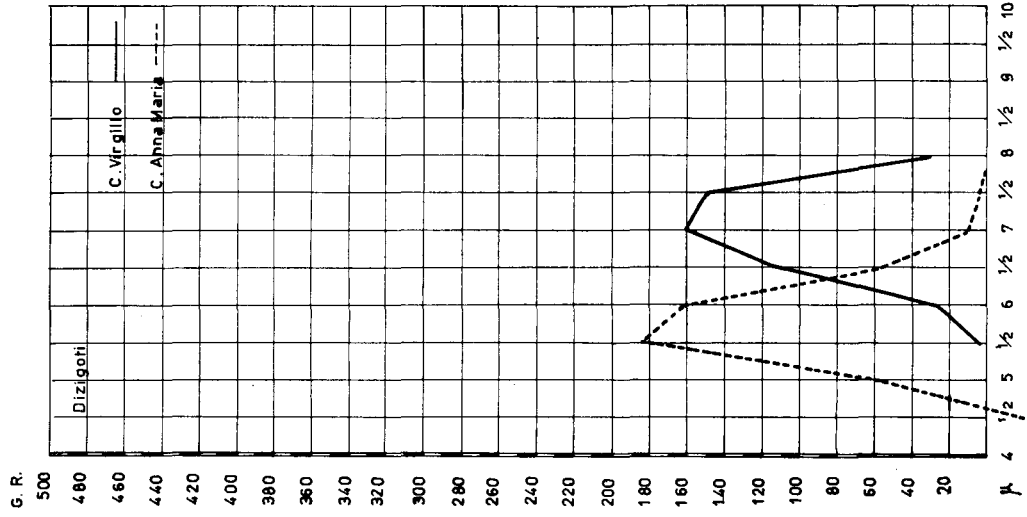


Fig. 6. Scheda 107: Gemelli DZ di anni 3

Kallmann sostiene a ragione che in gemellologia il termine « concordante » (e rispettivamente « discordante ») deve essere usato con parsimonia e riservato alla malattia in atto. Volendo quindi adoperare un altro termine crediamo che, in casi come questi, si possa parlare di curve « eguali » perchè la corrispondenza non è approssimativa, nè interessa soltanto la moda, ma riguarda tanto la moda quanto la dispersione dei *plus* e dei *minus* varianti.

Bisogna anche notare che il profilo della curva può essere eguale fra cogemelli MZ, ma assai diverso fra una coppia e un'altra coppia, come si può vedere da questi esempi (figg. 1, 2, 3).

Quanto ai cogemelli DZ normali, essi presentano delle curve fra loro ben diverse che non possono essere scambiate con quelle eguali e sovrapponibili dei gemelli MZ, come potete vedere da alcuni esempi (figg. 4, 5, 6).

L'identità della curva di Price-Jones nei gemelli MZ può essere paragonata al reperto che si può ricavare da due strisci di sangue prelevati dalla medesima persona.

Dal punto di vista cronologico ci sembra notevole il fatto della costanza del reperto anche a distanza di quattro anni. Ecco infatti le curve di una coppia di gemelle MZ eseguita nel 1954 affiancate alle curve delle medesime eseguite nel 1958 (fig. 7).

Si tratta di una identità che in questo caso si ripete quattro volte: identità intrageminale in due tempi diversi e identità intraindividuale di ciascun gemello in due tempi diversi. Questa multipla identità sottolinea la stabilità di questo carattere ancorato al genotipo.

Abbiamo cercato di interpretare statisticamente il reperto delle curve di Price-Jones in gemelli MZ basandoci sul metodo studiato dal medesimo A. per confrontare i valori ottenuti misurando gli eritrociti di uno stesso individuo in tempi diversi. Price-Jones si basa sull'« errore standard della media » ed assume, come *indice di rassomiglianza* il quoziente tra la differenza delle medie e la radice quadrata della somma degli scarti quadratici ridotti. I valori di questo indice non superiori a 3 vengono considerati da Price-Jones appartenenti al medesimo individuo in condizioni basiche ed equivalenti. Considerando in questo senso tale indice come espressione della individualità eritrocitometrica, abbiamo ricercato se esso si presenta con le caratteristiche accennate non solo in uno stesso individuo in tempi diversi, ma in due soggetti gemelli monozigotici valutati nel medesimo tempo. Il risultato è stato ampiamente positivo, tantochè abbiamo pensato di utilizzarlo sia come elemento di appoggio per la diagnosi di zigotismo quando l'indice di rassomiglianza non è superiore a 3, sia come sintomo di modificazione fisiologica o di alterazione patologica quando, al confronto intrageminale, i valori presentano un indice di rassomiglianza superiore a 3.

Esemplificheremo quanto detto sulla base di 10 coppie gemellari MZ presso le quali abbiamo ripetuto a distanza di tempo l'analisi statistica dei diametri eritrocitari.

A proposito ci corre l'obbligo di osservare che abbiamo apportato una modifica al metodo di Price-Jones consistente nel fatto che l'intervallo delle classi considerate è stato ampliato da  $\mu$  0,25 a  $\mu$  0,50 per rendere più sicura la misurazione sperimentale dei diametri. In conseguenza dell'ampliamento delle classi, non potendo più usare la media arbitraria adottata da Price-Jones (7,25), abbiamo scelto come

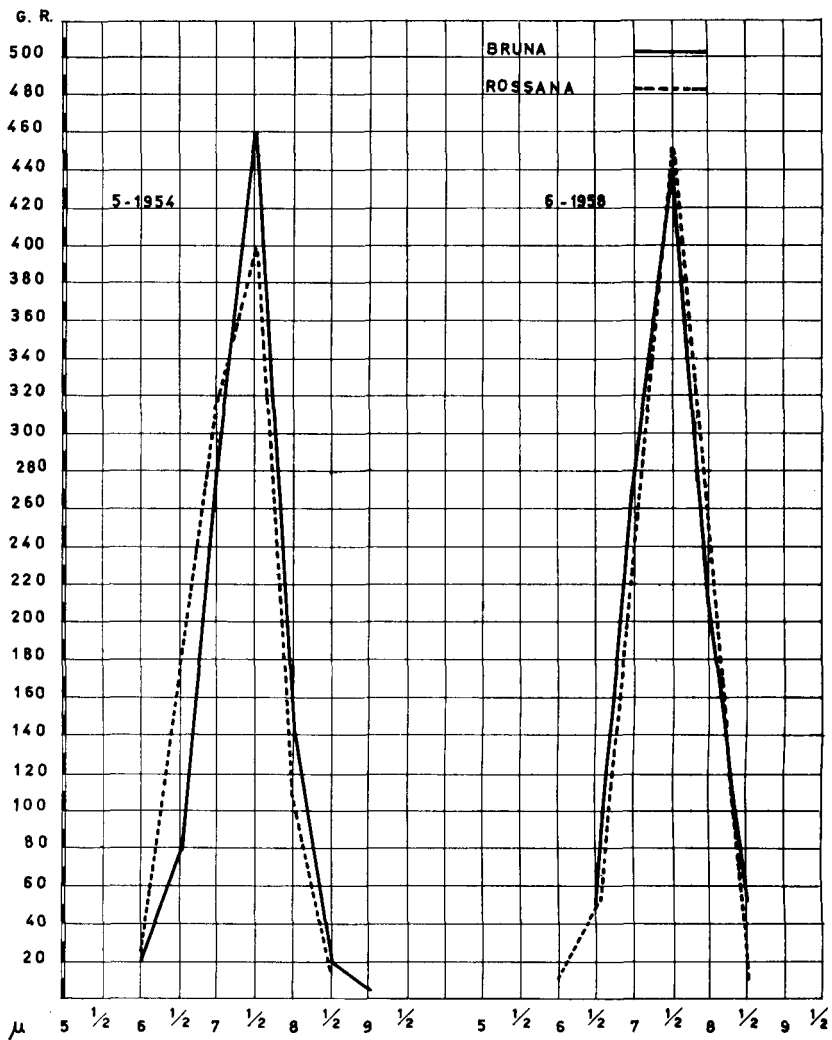


Fig. 7. Scheda 312 (cfr. Tabella 1, N. di Prot. 3)

valore medio arbitrario 7,50. Nelle medie così ottenute si è trascurata la 3<sup>a</sup> cifra decimale evidente frutto del calcolo ed irrilevante data l'unità di misura da noi usata in campo sperimentale. Stabilita la distribuzione dei diametri misurati nelle varie classi, abbiamo calcolato e annotato nelle finche rispettive la Media ponderata (M) il  $\sigma^2$ , il  $\sigma$ , e la V (scarto percentuale) (cfr. Tabella 1).

Per una più agevole interpretazione e discussione dei dati analitici e degli elaborati statistici contenuti nella Tabella 1 abbiamo costruito la Tabella 2 nella quale

Tab. 1 - Eritrocitometria in gemelli MZ

N. prot.	Scheda	Nome	Data di nascita	Sesso	Data del prelievo	Distribuzione dei diametri															M	$\sigma^2 (\frac{1}{2}\mu)$	$\sigma (1\mu)$	V	Osservazioni				
						$\mu_2$	2,5	3	3,5	4	4,5	5	5,5	6	6,5	7	7,5	8	8,5	9						9,5			
1	2781	M. Anna Maria	17-VII-1938	+O	V-1954	—	—	—	—	—	—	—	—	12	104	268	460	140	16	—	—	7,33	1,054	0,527	7,19	anemia ipocromica			
		M. Giovanna			» »	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	8	132	304	460	84	12	—	—	7,26	1,270	0,563	7,75	» »	
		M. Anna Maria			VI-1958	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	12	72	352	364	156	44	—	—	7,36	1,162	0,538	7,31	sana
		M. Giovanna			» »	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	28	176	360	332	88	16	—	—	7,16	1,924	0,693	9,67	reumatismo
2	314	D. Carlo	8-VIII-1948	O	V-1954	—	—	—	—	—	—	—	—	28	252	352	308	56	4	—	—	7,06	2,140	0,731	10,35	sano			
		D. Franco			» »	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	24	232	392	300	52	—	—	—	7,06	2,355	0,767	10,86	sano	
		D. Carlo			VI-1958	—	—	—	—	—	—	—	5	10	50	300	310	250	65	10	—	—	—	—	6,98	3,431	0,926	13,26	sano
		D. Franco			» »	—	—	—	—	—	—	—	5	15	45	260	345	250	65	15	—	—	—	—	7,00	3,260	0,902	12,87	sano
3	312	Ch. Bruna	14-VI-1935	+O	V-1954	—	—	—	—	—	—	—	—	20	80	280	456	140	20	4	—	7,35	1,130	0,531	7,22	ipertiroidea ipovarica			
		Ch. Rossana			» »	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	24	144	312	390	108	16	—	—	7,23	1,559	0,624	8,62	sana	
		Ch. Bruna			VI-1958	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	50	270	440	210	30	—	—	—	7,45	0,810	0,450	6,04	sana
		Ch. Rossana			» »	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	10	50	220	450	260	10	—	—	7,46	0,815	0,451	6,04	sana
4	298	L. Mauro	10-I-1953	O	V-1954	—	—	—	—	—	4	8	16	88	256	308	240	60	16	4	—	6,95	4,134	1,016	14,62	splenomegalia modesta			
		L. Claudio			» »	—	—	—	—	—	—	8	28	48	224	224	284	136	44	4	—	—	6,63	8,011	1,415	21,32	rachitismo		
		L. Mauro			VI-1958	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	60	300	355	230	55	—	—	—	6,96	3,316	0,910	13,07	sano
		L. Claudio			» »	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	30	290	340	270	65	5	—	—	7,03	2,729	0,825	11,26	sano
5	263	M. Graziella	14-XII-1943	+O	V-1958	—	—	—	—	—	—	—	10	55	195	345	300	75	20	—	—	7,09	2,830	0,841	11,86	sana			
		M. Lucia			» »	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	10	30	150	385	315	90	20	—	—	7,21	1,927	0,694	9,62	sana
		M. Graziella			VI-1958	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	25	295	435	220	20	5	—	—	6,96	2,944	0,857	12,30	sana
		M. Lucia			» »	—	—	—	—	—	—	5	—	10	65	290	385	245	5	—	—	—	—	6,89	3,970	0,997	14,47	sana	
6	273	M. Pietro	20-VIII-1943	O	V-1958	—	—	—	—	—	30	120	25	290	185	70	10	—	—	—	6,77	6,381	1,263	18,65	ipoevolutismo				
		M. Federico			» »	—	—	—	—	—	—	10	45	65	385	255	90	10	—	—	—	—	6,78	5,433	1,165	17,18	»		
		M. Pietro			VI-1958	—	—	—	—	—	—	—	—	60	205	430	240	65	—	—	—	—	—	6,52	8,582	1,465	22,45	» + (Vit. B 12)	
		M. Federico			» »	—	—	—	—	—	—	—	50	265	445	210	10	—	—	—	—	—	—	5,96	19,810	2,220	37,22	»	
7	225	L. Pippo	5-VI-1950	O	V-1954	—	—	—	—	—	4	16	98	292	336	224	30	—	—	—	6,87	4,030	1,003	14,60	mongoloide				
		L. Carlo			» »	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	10	88	282	370	218	32	—	—	6,90	3,936	0,991	14,36	»	
		L. Pippo			VIII-1958	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	40	320	390	220	30	—	—	—	6,94	3,914	0,910	13,11	»
		L. Carlo			» »	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	40	320	340	280	20	—	—	—	6,96	3,166	0,889	12,77	»
8	182	M. Giorgio	2-XI-1941	O	V-1954	—	—	—	—	—	—	—	—	56	256	400	264	24	—	—	—	6,97	3,067	0,875	12,55	sano			
		M. Vittorio			» »	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	56	272	396	244	32	—	—	—	6,96	3,177	0,891	12,77	sano	
		M. Giorgio			VI-1958	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	10	90	270	410	180	40	—	—	6,89	3,988	0,998	14,33	sano
		M. Vittorio			» »	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	240	370	330	60	—	—	—	7,10	2,014	0,709	9,97	sano
9	069	T. Rossana	22-IV-1939	+O	V-1954	—	—	—	—	—	—	—	—	32	208	416	320	24	—	—	—	7,05	2,377	0,769	10,28	tonsillite criptica			
		T. Giuliana			» »	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	4	136	420	344	96	—	—	—	7,20	1,465	0,605	8,40	sana	
		T. Rossana			VIII-1958	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	210	430	250	90	20	—	—	7,14	1,399	0,699	9,29	sana
		T. Giuliana			» »	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	20	210	360	330	70	10	—	—	7,12	2,052	0,716	10,05	colite
10	179	C. Aminta	2-VIII-1945	+O	V-1954	—	14	12	12	40	72	116	116	144	144	160	108	48	12	8	4	6,07	22,937	2,399	39,54	M. di Cooley			
		C. Amarilli			» »	—	12	8	8	44	76	124	140	148	164	104	108	48	8	4	4	4	6,46	19,207	2,191	33,92	» »		
		C. Aminta			III-1956	10	10	20	30	80	70	200	160	140	110	70	60	30	10	—	—	—	—	5,54	36,878	3,036	54,75	» » più grave	
		C. Amarilli			» »	—	10	10	80	80	220	150	190	80	110	60	10	—	—	—	—	—	—	5,13	49,140	3,505	68,32	M. di Cooley	

Tab. 2

Protocollo	Scheda N.	Esame	I Gemello		II Gemello		Indice di rassom.	Osservazioni	
			Media in $\mu$	Scarto	Media in $\mu$	Scarto		I Gemello	II Gemello
1	2781 ♀ ♀	1	7,33	0,527	7,26	0,563	3	Anemia Ipcrom.	Anemia Ipcro.
		2	7,36	0,538	7,16	0,693	6,9 *	Sana	Reumatismo
2	314 ♂ ♂	1	7,06	0,731	7,06	0,767	0,2	Sano	Sano
		2	6,98	0,926	7,00	0,902	0,2	Sano	Sano
3	312 ♀ ♀	1	7,35	0,531	7,23	0,624	4,5 *	Ipertir. Ipoovar.	Sana
		2	7,45	0,450	7,46	0,451	0,7	Sana	Sana
4	298 ♂ ♂	1	6,95	1,016	6,63	1,415	5,7 *	Splenomegalia	Rachitismo
		2	6,96	0,910	7,03	0,825	1,8	Sano	Sano
5	263 ♀ ♀	1	7,09	0,841	7,21	0,694	3	Sana	Sana
		2	6,96	0,857	6,89	0,997	1,8	Sana	Sana
6	273 ♂ ♂	1	6,77	1,263	6,78	1,165	0,2	Ipoevolutismo	Ipoevolutismo
		2	6,52	1,465	5,96	2,220	6,6 *	Ipoevolutismo	Ipoevol. Vit. B <sub>1</sub>
7	225 ♂ ♂	1	6,87	1,003	6,90	0,991	0,7	Mongoloide	Mongoloide
		2	6,94	0,910	6,96	0,889	0,5	Mongoloide	Mongoloide
8	182 ♂ ♂	1	6,97	0,875	6,96	0,891	0,2	Sano	Sano
		2	6,89	0,998	7,10	0,709	5,6 *	Sano	Sano
9	069 ♀ ♀	1	7,05	0,769	7,20	0,605	4,8 *	Tonsillite cript.	Sana
		2	7,14	0,699	7,12	0,716	0,5	Sana	Colite
10	179 ♀ ♀	1	6,07	2,399	6,46	2,191	3	M. di Cooley	M. di Cooley
		2	5,54	3,036	5,13	3,505	2,8	M. di Cooley	M. di Cooley

i dati presentati dai cogemelli nelle due determinazioni eseguite a distanza di tempo (da 4 anni a 1 mese) vengono raffrontati in senso orizzontale. A fianco vengono annotati l'indice di rassomiglianza e le osservazioni del caso.

Sopra 20 determinazioni eseguite contemporaneamente sui membri di 10 coppie gemellari monozigotiche, in 14 abbiamo riscontrato indice pari o inferiore a 3, anzi il più spesso nettamente inferiore a 3. Questo reperto nei casi positivi è una prova che il genotipo è identico nei due gemelli e come tale si manifesterebbe se i due cogemelli fossero una persona sola. Per estensione questo stesso reperto prova la dipendenza ereditaria del carattere: « *diametro degli eritrociti* ». In 6 casi (segnati in tabella con un asterisco) il valore dell'indice in una delle due determinazioni ese-



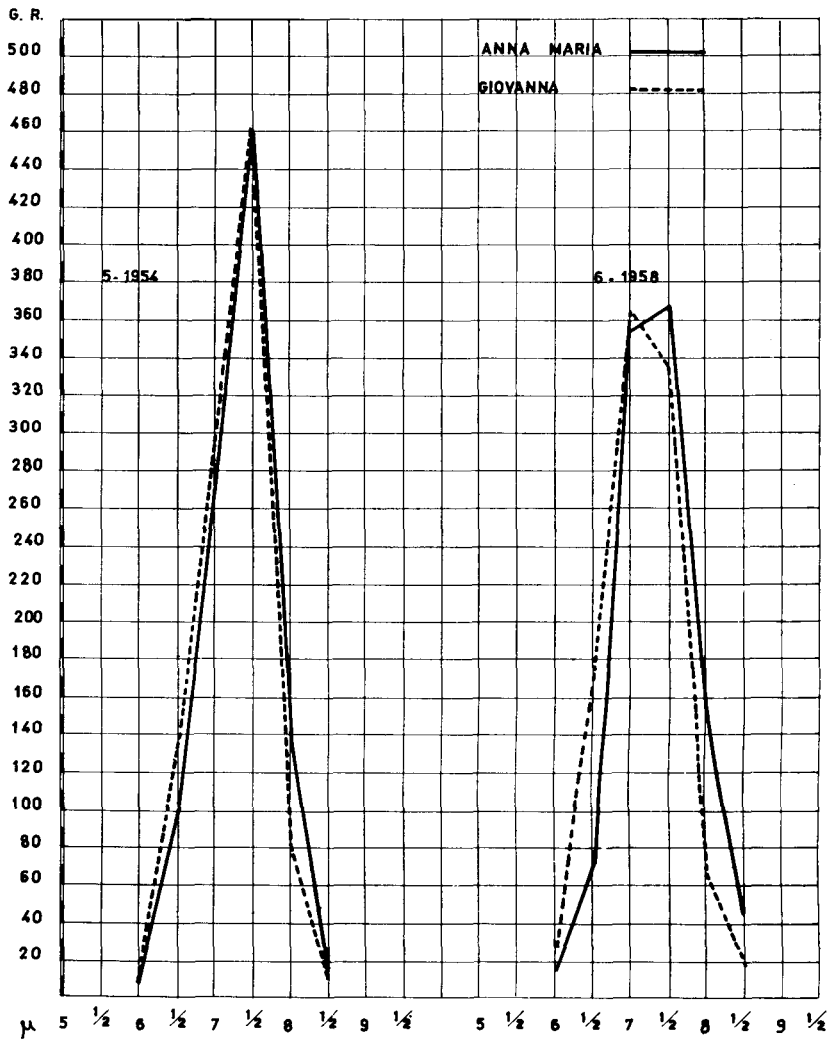


Fig. 8. Scheda 2781 (cfr. Tabella 1, N. di Prot. 1)

guita a distanza di tempo l'indice fu superiore a 3 e pertanto essi meritano una particolare discussione:

I) La coppia 2781 che nella prima determinazione (1954) aveva presentato un indice pari a 3 essendo le due gemelle concordemente affette da anemia ipocromica, a distanza di quattro anni (1958), presenta un reperto eritrocitometrico discordante cosicchè l'indice corrisponde a 6,9. Clinicamente questo reperto discordante trova la sua spiegazione nel fatto che una gemella è sana e l'altra affetta da reumatismo.

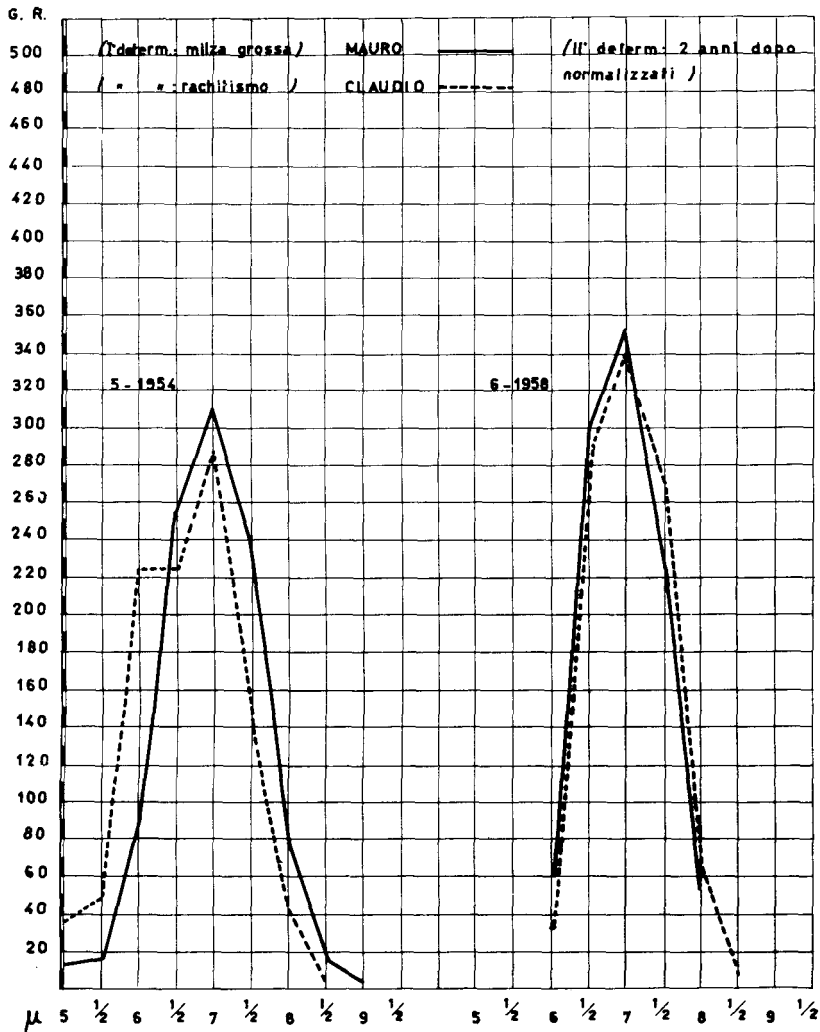


Fig. 9 - Scheda 228 (cfr. Tabella, N. di Prot. 4)

II) La coppia 312 nella determinazione del 1954 presentava indice di 4,5. Però si deve notare che la 1 nata (Rossana) si presentava affetta da una sindrome endocrina caratterizzata da ipertiroidismo e ipovarismo a differenza della sorella che non presentava queste note patologiche. Perciò la mancata eguaglianza del reperto denunciata dall'indice relativamente alto trova una spiegazione, e questo criterio, a sua volta, trova conferma nel fatto che, a distanza di quattro anni (1958), le due gemelle MZ presentano un indice molto basso (0,7) e pertanto un reperto eritrocitometrico sovrapponibile.

III) La coppia 298 presenta un comportamento analogo al precedente in quanto la prima determinazione offre delle curve eritrocitometriche relativamente diverse, ma anche una giustificazione clinica del reperto poichè i due gemelli sono diversamente affetti da una sindrome rachitica. Successivamente, dopo quattro anni, il reperto si uniforma e i dati eritrocitometrici nei due gemelli diventano equiparabili ai dati che si possono riscontrare in uno stesso individuo a distanza di tempo (indice = 1,8).

IV) La coppia 273 fu sottoposta a una doppia determinazione con l'intervallo di solo un mese. Nella prima determinazione l'indice è 0,2 cioè nei limiti della concordanza. Nella seconda l'indice è molto più alto (6,6) ma si poté constatare che solo uno dei gemelli era sottoposto a trattamento terapeutico (vitamina B<sub>12</sub>).

V) Il caso 187 ha presentato un primo reperto con indice pari a 0,2 e un secondo reperto con indice pari a 5,6. A differenza del caso precedente (273) la distanza fra le due determinazioni non era di un mese ma di quattro anni. Non abbiamo potuto raccogliere elementi clinici per giustificare il secondo reperto.

VI) La coppia 069 a distanza di quattro anni presentò un reperto rovesciato rispetto al precedente e cioè nel 1954 un valore dell'indice pari a 4,8 e nel 1958 un valore di 0,5. Però il primo reperto è giustificato dall'esistenza in una sola gemella di una tonsillite criptica.

In complesso ci sembra dunque di poter confermare che i gemelli MZ presentano una curva di Price-Jones sovrapponibile e che, allorquando ciò non si verifica, si riesce a trovare un motivo di solito consistente in una discordanza patologica che giustifica la mancante identità di reperto. Solo in un caso non abbiamo potuto individuare una causa per giustificare un indice alto, però la stessa coppia, in altro tempo, aveva dimostrato identità di reperto eritrocitometrico.

Quando si verifica l'identità delle curve di Price-Jones in due gemelli, in base al calcolo delle probabilità si può escludere che ciò avvenga per caso, e bisogna ammettere che il fenomeno venga prodotto da un genotipo comune. E quindi noi pensiamo che questa sia una strada eccellente per provare il monozigotismo delle coppie di gemelli. La prova è valida solo quando è positiva.

La ricerca gemellare ha dunque il valore di fornirci una dimostrazione apodittica del determinismo ereditario del carattere « diametro ».

Stabilito questo, è possibile considerare l'importanza del carattere « diametro » anche nel caso dell'individuo mononato. Ricordiamo, a proposito, che la genetica non solo è la scienza dell'eredità, ma anche la scienza della variazione, rapportata a meccanismi ereditari.

Consideriamo da questo punto di vista lo studio del carattere « *diametro* » nei confronti dello studio della struttura emoglobinica e della costituzione antigene del globulo rosso. Lo stato attuale della ricerca, a proposito della struttura emoglobinica e della costituzione antigene del globulo rosso, ci permette di raccogliere dei caratteri qualitativi e quantitativi individuali che consistono in un solo dato e quindi di procedere allo studio della variazione fra gli individui e cioè della variazione interindividuale. Invece lo studio della struttura morfologica del globulo rosso, e in partico-

lare del diametro, ci permette di studiare la variazione del carattere nel medesimo individuo, cioè di rappresentare la variazione intraindividuale del carattere diametro conducendo più a fondo la ricerca che riguarda il globulo rosso.

Ci siamo chiesti quale significato possa avere la variazione intraindividuale degli eritrociti nel soggetto normale e particolarmente il significato degli eritrociti *plus* varianti e degli eritrociti *minus* varianti dato che queste variazioni sono così severamente controllate dalla eredità. Queste variazioni rispecchiano forse la vita del globulo rosso nelle sue diverse fasi? E quale rapporto ha la vita del globulo rosso con il ciclo vitale dell'intero organismo? Non si può rispondere oggi a queste come ad altre possibili domande, ma si deve osservare che anche sotto questo aspetto il metodo dei gemelli, con le sue possibilità di confronto e spesso di contrasto, può offrire delle utili indicazioni.

Per esempio, a proposito delle curve di Price-Jones su gemelli monozigotici ripetute a distanza di tempo abbiamo notato non solo delle curve che si mantengono identiche a se stesse e fra di loro a distanza di quattro anni, ma anche delle curve che parallelamente si modificano nei due membri della coppia come se si trattasse di due orologi caricati sulla medesima ora nel medesimo istante i quali, in tempi diversi, indicano ore fra di loro eguali ma diverse dalle ore di partenza. Effettivamente la registrazione iniziale identica è operata dallo identico genotipo (fig. 8).

Questo fondamento di parità costituzionale realizza quella condizione sperimentale basilica che si chiama *coeteris paribus*.

Partendo da questo solido fondamento e seguendo con attenzione i fenomeni fisiologici che naturalmente o sperimentalmente si verificano in un solo gemello MZ (per scarto di alimentazione, di pressione barometrica, di irradiazione solare, di lavoro, di mestruazione, ecc.), e più ancora le malattie discordanti che potessero occorrere, e tenendo come termine di paragone il cogenello non trattato o sano, dovrebbe essere possibile di migliorare le nostre conoscenze intorno al significato della variazione intraindividuale del diametro degli eritrociti.

In altre parole, i gemelli monozigotici possono rappresentare un *test* per lo studio di questi problemi.

### Riassunto

Gli AA. hanno studiato la curva eritrocitometrica nei gemelli adottando come criterio di comparazione l'indice che Price-Jones propone per valutare i reperti di un medesimo individuo sano a distanza di tempo e il limite superiore di tale indice ammesso dall'A. (= 3). I gemelli monozigotici presentano delle curve che analizzate statisticamente si comportano appunto come curve di uno stesso individuo. Quando i valori dell'indice sorpassano tale limite si riscontra di solito una malattia discordante cioè presente in un solo gemello. Questi rilievi si possono spiegare ammettendo che il diametro degli eritrociti costituisce un carattere ereditario determinato dal genotipo.

## RÉSUMÉ

Les AA. ont étudié la courbe érythrocytométrique chez les jumeaux, en adoptant comme critère de comparaison l'index proposé par Price-Jones pour l'évaluation des résultats obtenus chez un même individu sain à longs intervalles. La limite supérieure de cet index est = 3. Les jumeaux monozygotes présentent des courbes qui, analysées statistiquement, se comportent comme courbes d'un même individu. Lorsque les valeurs de l'index sont supérieures à cette limite, on se trouve généralement en présence d'une maladie discordante, c'est-à-dire présente dans un seul jumeau. Ces données sont explicables par l'hypothèse que le diamètre des érythrocytes représente un caractère héréditaire déterminé par le génotype.

## SUMMARY

The Authors have studied the erythrocytometric curve in twins using for comparison the Price-Jones' index for the evaluation of long term-findings in the same healthy subject. The upper limit of such an index is = 3. The monozygotic twins show curves which, when statistically analyzed, behave just as curves of the same subject. When the index values are over such a limit, a discordant disease — i. e. a disease present only in a twin — is usually observed. These findings may be explained by admitting that the diameter of erythrocytes represents a hereditary trait conditioned by the genotype.

## ZUSAMMENFASSUNG

Die Verfasser haben die erythrocytometrische Kurve bei Zwillingen studiert, indem sie als Vergleichskriterium den Price-Joneschen Index zur Auswertung der Befunde bei einem und demselben Subjekt nach längerer Zeitspanne ausnützten. Die obere Grenze dieses Index ist = 3. Die monozygotischen Zwillinge weisen Kurven auf, welche, wenn statistisch analysiert, sich gerade als Kurven eines und desselben Individuums verhalten. Wenn die Indexwerte diese Grenze, überschreiten, so ist gewöhnlich eine diskordante, d. h. eine bei einem einzigen Zwilling vorhandene Erkrankung zu beobachten. Diese Befunde können durch die Annahme erklärt werden, dass der Erythrocytendurchmesser ein durch den Genotypus bedingtes Erbmerkmal darstellt.