

## O POLIMORFISMO DA ESTERASE D

CHRISTINE PIETRARÓIA NOGUEIRA\*

## RESUMO

Trabalho de revisão sobre caracterização da Esterase D (ESD – E.C. 3.1.1.1), frequências gênicas em diversas populações e nos continentes.

## 1 – A ESTERASE D (E.C.3.1.1.1).

Já foram descritos quatro sistemas isoenzimáticos de esterases humanas: os zimogramas de hemolisados humanos, obtidos com o uso da coloração convencional com ésteres de naftil, permitiram detectar apenas três esterases não polimórficas, denominadas A, B e C (uma revisão sobre este assunto é apresentada por COATES et alii<sup>(7)</sup>).

HOPKINSON et alii<sup>(10)</sup>, utilizando ésteres de compostos fluorogênicos (acetato e butirato de 4-metil umbeliferona) demonstraram a presença de mais uma esterase que foi denominada “Esterase D”. Esta esterase não tem afinidade por ésteres de naftil, não tem função conhecida, apresenta ampla distribuição nos tecidos, e é polimórfica, (HOPKINSON et alii<sup>(10)</sup>; COATES et alii<sup>(7)</sup>; DONALD, apud SIMÕES<sup>(23)</sup>).

Inicialmente foram descritos três padrões isoenzimáticos da ESD (HOPKINSON et alii<sup>(10)</sup>): ESD 1 e ESD 2 (homozigotos) e ESD 2-1 (heterozigoto), compatíveis com uma enzima de estrutura dimérica (figura 1). Estes autores estimaram o peso molecular do monômero em 30.000 e propuseram que os padrões enzimáticos correspondiam a dois alelos codominantes (ESD<sup>1</sup> e ESD<sup>2</sup>), num locus autossômico, o que foi confirmado em análises familiares posteriores (BENKMANN & GOEDDE<sup>(4)</sup>; ISHIMOTO et alii<sup>(11)</sup>; RITTNER & MULLER<sup>(19)</sup>; EBELSTUIJK et alii<sup>(8)</sup>, entre outros). Há evidências que a variabilidade de ESD identificada nos diversos tecidos seja produto de um único locus, pois o fenó-

tipo identificado nos tecidos de um mesmo indivíduo é sempre o mesmo (HOPKINSON et alii<sup>(10)</sup>).

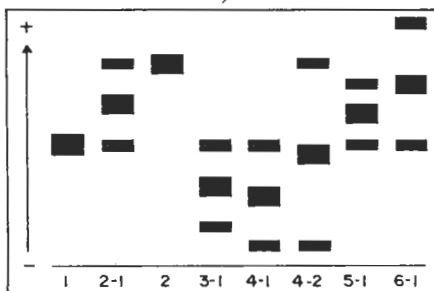


FIGURA 1: Representação esquemática dos fenótipos de ESD já identificados, (apud RADAM et alii<sup>(18)</sup>).

Além dos fenótipos já mencionados, há a descrição de outros menos comuns: BENDER & FRANK<sup>(3)</sup>, descreveram o primeiro variante de ESD em um indivíduo do sudoeste da Alemanha, sendo o fenótipo correspondente, ESD 3-1. Posteriormente este alelo foi também detectado em indivíduos de Bonn (RITTNER & MULLER<sup>(19)</sup>), da Bavaria (WIEBECKE<sup>(30)</sup>), da Toscana, na Itália (BARGAGNA et alii<sup>(1)</sup>) e em papuas da Nova Guiné (BLAKE<sup>(6)</sup>).

OMOTO et alii<sup>(17)</sup> descreveram produtos de alelo ESD<sup>3</sup> Negrito (ESD<sup>3N</sup>): ESD 3N-1 e ESD 3N-2. A mobilidade do ESD 3N é semelhante à do ESD 3, mas acredita-se que seja um alelo diferente daquele encontrado em populações européias: a população em que ele foi encontrado é isolada geograficamente das outras, e este alelo não foi detectado na população de não negritos das Filipinas. Além disso o referido alelo é raro nas populações européias, e nas Filipinas atingiu fre-

quência de polimorfismo (ESD<sup>3N</sup> = 0,1000). Este é o único alelo de ESD, além dos alelos mais comuns (ESD<sup>1</sup> e ESD<sup>2</sup>) a atingir frequência polimórfica.

BERG et alii<sup>(5)</sup> descreveram os produtos do alelo ESD<sup>4</sup> (ESD 4-1 e 4-2); MARTIN<sup>(15)</sup> descreveu o produto do alelo ESD<sup>5</sup> (ESD 5-1) e RADAM et alii<sup>(18)</sup> descreveram o produto do alelo ESD<sup>6</sup> (ESD 6-1). Os fenótipos de ESD já descritos estão esquematizados na figura 1.

Também já foi descrito um alelo silencioso para ESD, o ESD<sup>0</sup>: os portadores deste alelo apresentam baixa atividade de ESD, detectada tanto na eletroforese quanto no ensaio bioquímico (MARKS et alii<sup>(14)</sup>; SPARKES et alii<sup>(25)</sup>; KOZIOL & STEPIEN<sup>(12)</sup>).

A localização do gene da ESD no braço longo do cromossomo 13 foi realizada pela clonagem de células híbridas homem-camundongo (VAN HEYNINGEN et alii<sup>(9)</sup>; BENDER & GRZESCHIK<sup>(2)</sup>). Posteriormente SHOWS<sup>(21)</sup> obteve uma localização mais precisa, na região 13q3. Num estudo clínico posterior, TURLEAU et alii<sup>(27)</sup> excluíram o locus ESD da sub-regiões 13q33 e 13q34 e propuseram que este locus estaria localizado nas sub-regiões 13q31 ou 13q32. Estudos realizados por TELFER et alii<sup>(26)</sup> permitiram excluir este locus da região 13q32 → 13q ter.

Até o momento os estudos de ligação não apresentaram nenhum resultado conclusivo da ligação da ESD com outro marcador genético (LEWIS et alii<sup>(13)</sup>; ROBSON et alii<sup>(20)</sup>; SHOWS et alii<sup>(22)</sup>; SORENSEN & FENGER<sup>(24)</sup>;

\*Professora Assistente do Departamento de Patologia, Legislação e Deontologia, CCS – Fundação Universidade Estadual de Londrina.

MORO-FURLANI(16); SPARKES et alii(25).

Foram feitos estudos para se verificar a aplicabilidade da ESD em testes de exclusão de paternidade, e os resultados demonstraram que esse sistema isoenzimático é útil em tais casos (WELCH(28)), além de ser relativamente fácil a sua detecção.

2 - ESTUDO POPULACIONAIS SOBRE O POLIMORFISMO DA ESTERASE D.

A análise das freqüências do alelo ESD<sup>1</sup> nas populações estudadas demonstra variação entre os diferentes continentes, com diminuição na freqüência desse alelo da Europa à Ásia (figura 3), tendo sido obtida a maior freqüência na África e a menor na Ásia. Pode-se observar que entre os europeus as variações na freqüência do ESD<sup>1</sup> são pequenas. Os lapões são uma exceção, pois há estudos que mostram uma freqüência relativamente mais baixa do ESD<sup>1</sup> entre eles, em relação aos europeus de forma geral, chegando a se aproximar daquelas obtidas em populações da Ásia. Este fato provavelmente pode ser explicado pela origem étnica dos lapões (WELCH & LEE(29)). As populações negras possuem uma freqüência do ESD<sup>1</sup> um pouco mais alta que a dos europeus, com os pigmeus apresentando uma freqüência desse alelo que se afasta das obtidas para outras populações negróides. As populações asiáticas mostram uma freqüência relativamente mais baixa de ESD<sup>1</sup> (todas estas comparações podem ser observadas nas figuras 2 e 3).

Esses estudos mostram também que várias amostras populacionais apresentam freqüências fenotípicas significativamente discrepantes daquelas que seriam esperadas pelo equilíbrio de Hardy-Weinberg, havendo, em geral, um excesso de homozigotos. As causas deste desequilíbrio ainda não foram identificadas, embora pareçam mais prováveis as hipóteses de uma possível seleção contra o heterozigoto e/ou a presença do alelo silencioso, do que a possibilidade de erro técnico, como propôs Donald, em 1976 (cf SIMÕES(23)).

O estudo do polimorfismo da ESD apresenta enormes perspectivas, e diversos aspectos relativos à possibilidades de estudos sob novos enfoques. Pode-se ressaltar:

- Estudos desse polimorfismo em alguns grupos raciais ainda não es-

tudados, principalmente na América Latina e Ásia.

- Estudos sobre diferenciação genética entre populações, sob o enfoque desse polimorfismo.

- Estudo sobre o alelo silencioso e as aparentes distorções nas segregações causadas por esse alelo.

- Estudo sobre as freqüências de variantes eletroforéticas privados desse polimorfismo, em populações isoladas, tais como aborígenes australianos, esquimós e indígenas.

- Estudo sobre o alelo ESD<sup>2</sup>, uma vez que parece existir dois alelos com mobilidade eletroforéticas semelhantes: o alelo 2 "forte" e o alelo 2 "fraco".

- Estudos sobre o desvio do equilíbrio de Hardy-WEinberg, observado em diversas populações e ainda não esclarecido.

- Estudo de ligação desse polimorfismo com genes já mapeados no cromossomo 13: retinoblastoma-1 (13q12-

q14; 13q21-22), lipoproteína Lp (cromossomo 13, ainda sem localização definitiva em sub-regiões), para se observar entre outras coisas, desequilíbrio de ligação.

- Estudo de mapeamento de outros genes, principalmente pelo fato de termos marcadores localizados no cromossomo 13.

- Estudos cinéticos sobre essa enzima e suas relações com as outras esterases, principalmente no que se refere à especificidade de substrato, ação de inibidores e estabilidade frente a diversos agentes.

- Estudos de dosagem desse marcador em trissomias, deleções e outras aberrações cromossômicas envolvendo o cromossomo 13.

- Estudo desse marcador e possíveis associações com doenças, há que há inúmeras doenças que parecem ter um componente genético, ainda não identificado ou mapeado.

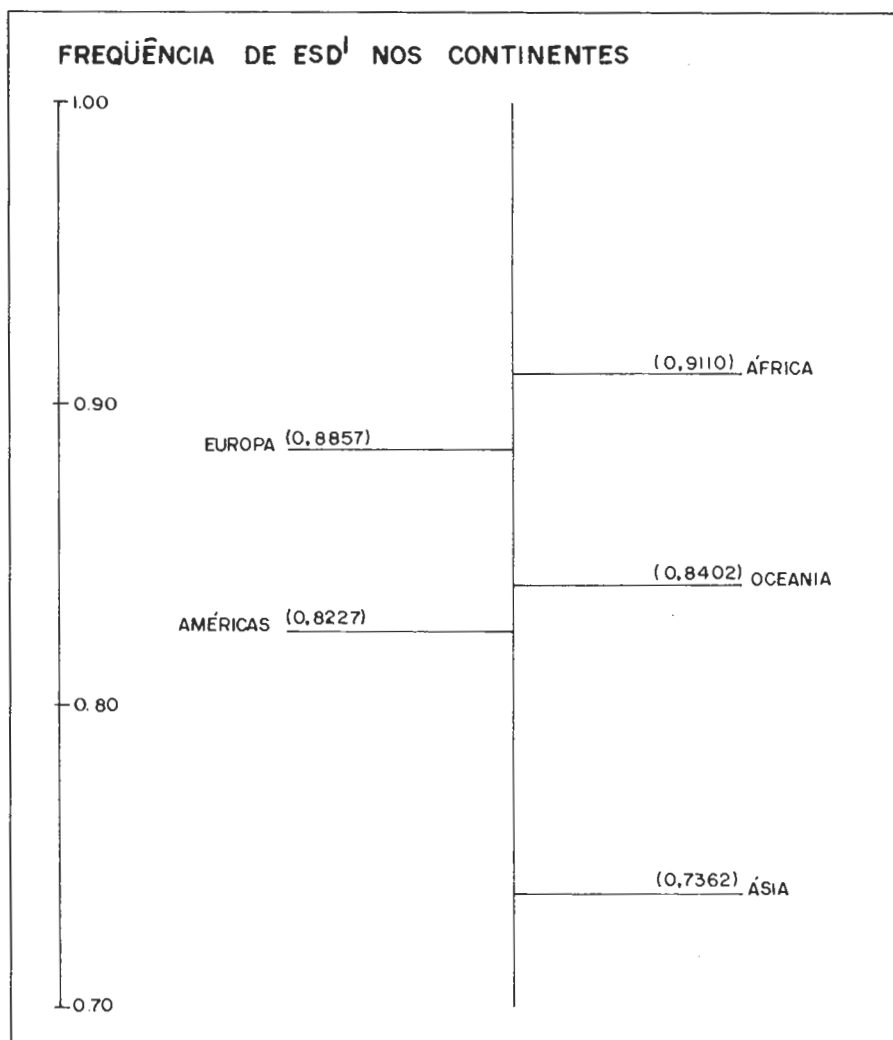


FIGURA 2: Representação esquemática das freqüências do alelo ESD<sup>1</sup> nos continentes

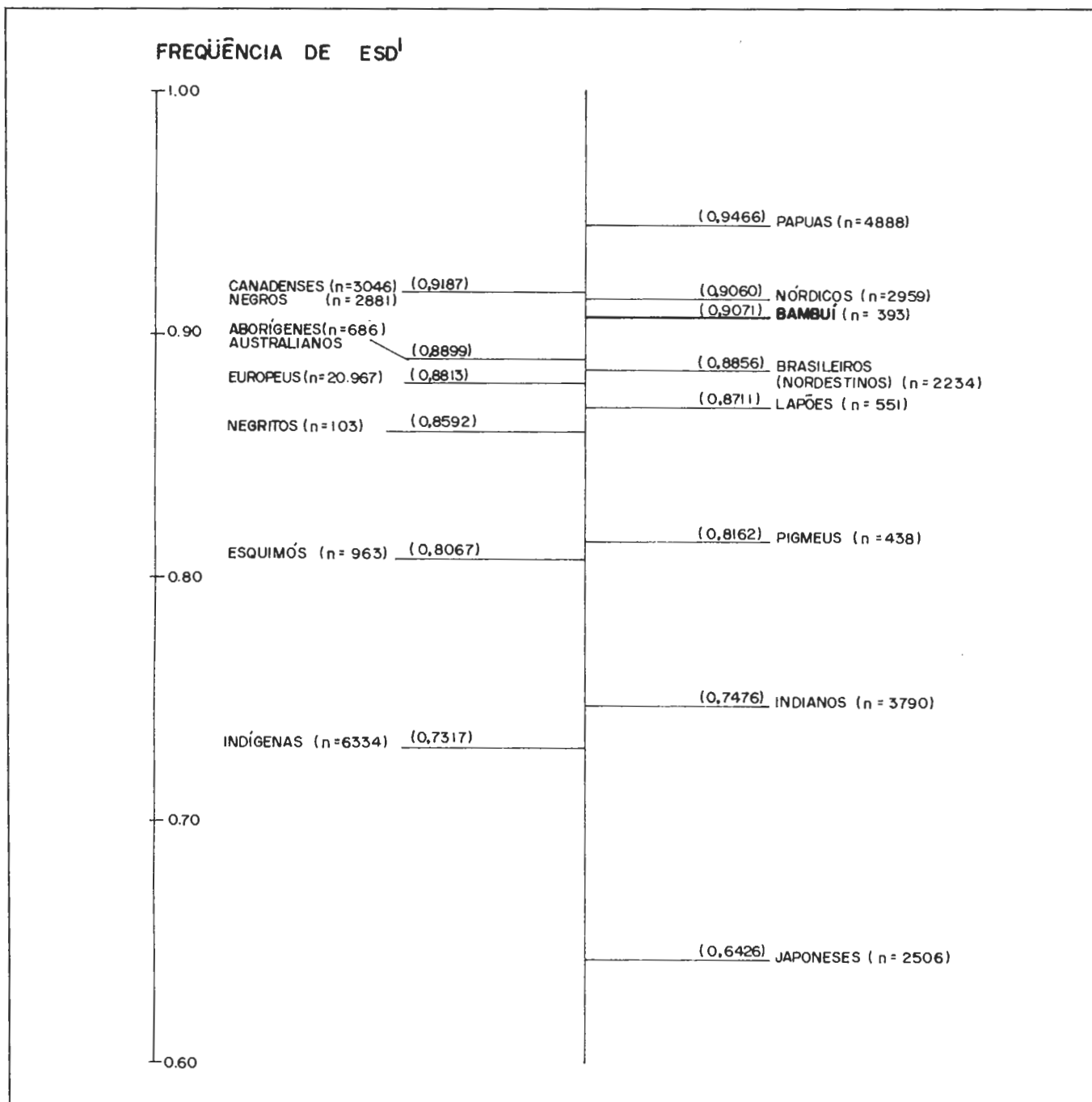


FIGURA 3: Representação esquemática das frequências do alelo ESD¹ em diversas populações

ABSTRACT

Review about the population genetics of Esterase D (ESD – E.C. 3.1.1.1), its alleles and gene frequencies in some populations and among the continents.

Agradeço à Maria Inês P. Costa pelas correções efetuadas e pelos serviços de datilografia.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

01 - BARGAGNA, M.; DOMENICI, R.; MORALI, A. Red cell Esterase D polymorphism in the population of

Tuscany. *Hum. Genet.*, 29: 251-253, 1975.

02 - BENDER, K. & GRZESCHILK, K.H. Assignment of the genes for human Glyoxalase I to

- chromosome 6 and for human Esterase D to chromosome 13. *Cytogenet and Cell Genet.*, 16: 93-96, 1976.
- 03 - BENDER, K. & FRANK, R. Esterase D polymorphism: Darstellung in der Hochspannungselektrophorese und Mitteilung von Allelhäufigkeiten. *Hum. Genet.*, 23: 315-318, 1974.
- 04 - BENKMANN, H.G. & GOEDDE, H.W. Esterase D polymorphism: gene frequencies and family data. *Hum. Genet.*, 24: 325-327, 1974.
- 05 - BERG, K.; SCHWARZFISCHER, F.; WISCHERATH, H. Esterase D polymorphism: description of the "new" allele *ESD<sup>A</sup>*. *Hum. Genet.* 32: 81-83, 1976.
06. BLAKE, N.M. Glutamic Pyruvic Transaminase and Esterase D types in the asian Pacific area. *Hum. Genet.*, 35: 91-102, 1976.
- 07 - COATES, P.M.; MESTRINER, M.A.; HOPKINSON, D.A. A preliminary genetic interpretation of the esterases isoenzymes of human tissues. *Ann. Hum. Genet.*, 39: 1-20, 1975.
- 08 - EBELI-STRIJJK, A.C.; WURZER-FIGURELLI, E.M.; AJMAR, F.; KHAN, P. M. The distribution of Esterase D variants in different ethnic groups. *Hum. Genet.* 34: 299-306, 1976.
- 09 - HEYNINGEN, V. van; BORBROW, M.; BODMER, W.F.; GUARDNER, S.E.; POVEY, S.; HOPKINSON, D.A. Chromosome assignment of some human enzyme loci. Mitochondrial Malate Dehydrogenase to 7, Mannosephosphate Isomerase and Pyruvate kinase to 15 and probably, Esterase D to 13. *Hum. Genet.*, 38: 299-306, 1975.
- 10 - HOPKINSON, D.A.; MESTRINER, M.A.; CORTNER, J.; HARRIS, H. Esterase D: a new human polymorphism. *Hum. Genet.*, 37: 119-137, 1973.
- 11 - ISHIMOTO, G.; KUWATA, M. FUJITA, H. Esterase D polymorphism in japanase. *Jap. J. Hum. Genet.*, 19: 157-160, 1974.
- 12 - KOZIOL, P. & STEPIEN, J. Atypical segregation of Esterase D: evidence of a rare "silent" allele *ESD<sup>O</sup>*. *Hum. Genet.*, 53: 223-225, 1980.
- 13 - LEWIS, M.; KAITA, H.; CHOWN, B.; BOWEN, P.; LEE, C.S.N.; Mc DONALD, S.; GIBLETT, E.R.; ANDERSON, J.; DOSSETOR, J.B.; SCHLAUT, J.; PAI, K.R.M.; SINGAL, D.P.; STEINBERG, A.G. A genetic linkage analysis of chromosome 6 Markers Chido, HLA and Glyoxalase. *Human gene Mapping 3*, Baltimore Conference, 12: (7): 317-321, 1976.
- 14 - MARKS, M.P.; JENKINS, T.; NURSE, G.T. The red cell Glutamic-Pyruvate Transaminase, Carbonic Anhydrase I and II, Esterase D polymorphisms in the Ambo populations of South West Africa, with evidence for the existence of an *ESD<sup>O</sup>* allele. *Hum. Genet.*, 37: 49-54, 1977.
- 15 - MARTIN, W. Neue elektrophorese methoden zur Darstellung von serum und Enzym polymorphismen: technische Verbesserungen, Hinweis auf weiteres *ESD*-allel. *Artl. Lab.*, 25: 65-67, 1979. (Citado em Radam et alii).
- 16 - MORO-FURLANI, A.M. *Dois polimorfismos (ESD e AC II) no Nordeste do Brasil: estudos populacionais e familiares*. Brasília, UNB, 1977. Tese.
- 17 - OMOTO, K.; MISAWA, S.; HARADA, S.; SUMPAICO, J.S.; MEDADO, P.M.; OGONUKI, H. Genetic studies of the Philippine Negritos. I. A pilot survey of red cell enzyme and protein groups. *Am. J. Hum. Genet.*, 30: 190-201, 1978.
- 18 - RADAM, G.; STRAUBCH, H.; MARTIN W. Der phenotyp Rügen im polymorphismus der Esterase D: hinweis auf die existenz lines neuen allels (*ESD<sup>O</sup>*). *Blut*, 40: 337-341, 1980.
- 19 - RITTNER, C. & MULLER, G.. Esterase D: some population and formal genetical data. *Hum. Hered.*, 25: 152-155, 1975.
- 20 - ROBSON, E.B.; HOPKINSON, D.A.; BUCKTON, K.E.; ROBSON, J.; POLANI, P.E. Family studies on Esterase D and chromosome 13 in man. *Cytogenet. Cell. Genet.*, 16: 351-354, 1976.
- 21 - SHOWS, T.B. Mapping the human genome and metabolic diseases. In: LITTLEFIELD, J.W.; GROUCHY, J.; EBLING, F.Y.G. *Birth defects*. Amsterdam Excerpta Medica, 1977. p. 319-323. (Proceedings of the Fifth International Conference, Montreal, Canadá, 1977).
- 22 - SHOWS, T.B.; BROWN, J.A.; LALLEY, P.A. Assignment and linear order of human Acid Phosphatase-2, Esterase A4, and Lactate Dehydrogenase A genes on chromosome 11. *Cytogenet. Cell Genet.*, 16: 231-234, 1976.
- 23 - SIMÕES, A.L. *O polimorfismo da Esterase D em indígenas sul-americanos*. Ribeirão Preto, Faculdade de Medicina/USP, 1980. Tese.
- 24 - SORENSEN, S.A. & FENGER, K. Gene frequencies and linkage data on *ESD* in man. *Hum. Hered.* 26: 90-94, 1976.
- 25 - SPARKES, R.S.; TARGUM, S.; GERSHON, E.; SENSABAUGH, G.F.; SPARKERS, M.C.; CRIST, M. Evidence for a null allele at the Esterase D (EC 3.1.1.1) locus. *Hum. Genet.*, 46: 319-323, 1979.
- 26 - TELFER, M.A.; CLARK, C.E.; CASEY, P.A.; COWELL, H.R.; STROUD, H.H. Long arm deletion of chromosome 13 with exclusion of Esterase D from 13q32 → 13 q ter. *Clin. Genet.*, 17: 428-432, 1980.
- 27 - TURLEAU, C.; SÉGER, J.; GROUCHY, J.; DORÉ, F.; JOB, J.C. Exclusion de Esterase D (*ESD*) de 13q33 3 q34. *Ann. Genet.*, 21: 189-192, 1978.
- 28 - WELCH, S.G. Red cell Esterase D in studies of paternity cases in the United Kingdom. *Von Sang.*, 28: 366-370, 1975.
- 29 - WELCH, S.G. & LEE, J. The population distribution of genetic variants of human Esterase D. *Humangenetik*, 24: 329-331, 1974.
- 30 - WIEBECK, D. Untersuchungen zum Polymorphismus der menschlichen erythrozytären Esterase D. *Blut*, 33: 329-331, 1976.