



O gene da intolerância à lactose

Renata Palacios¹, Marcos Edgar Herkenhoff²

¹ Departamento de Bioquímica, Centro de Ciências Agroveterinárias, Universidade do Estado de Santa Catarina, Lages

² Departamento de Genética, Instituto de Biociências de Botucatu, Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho”, Botucatu

Autor para correspondência: palaciosrenata2012@gmail.com

Palavras-chave: gene LCT, hipolactasia, diagnóstico da intolerância a lactose

A intolerância à lactose acomete em torno de 75% da população mundial e é caracterizada pela ineficiência ou redução na atividade enzimática da lactase, denominada hipolactasia, durante a quebra e digestão da lactose. A hipolactasia pode ser ocasionada por fatores primários, secundários e congênitos. O fator primário, mais frequente, é de natureza hereditária. Esta alteração no gene da lactase surgiu entre 5.000 e 10.000 anos e tornou-se benéfica, garantindo uma vantagem para os seres humanos que tinham o leite como alternativa nutricional.

O GENE DA INTOLERÂNCIA À LACTOSE

A enzima lactase, também conhecida como lactase-florizina hidrolase ou β -D-galactosidase, está situada na borda em escova dos enterócitos, células responsáveis pela absorção de nutrientes, no intestino del-

gado. A lactase é responsável por hidrolisar, ou seja, quebrar em partículas menores, a lactose, açúcar não absorvível encontrado no leite, em moléculas menores como a glicose e galactose, para que sejam absorvidas pela mucosa intestinal e liberadas na corrente sanguínea (Figura 1).

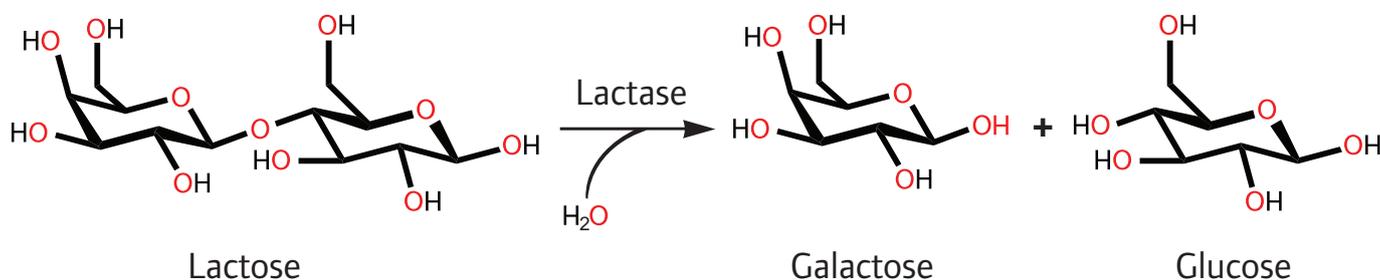


Figura 1.

Quebra da lactose em glicose e galactose em uma reação que envolve a enzima lactase e uma molécula de água. O "O" representa o átomo de oxigênio e, o "H", de hidrogênio. (Fonte: <http://commons.wikimedia.org/wiki/File:Lactase.png>)

A diminuição da atividade enzimática ou a ausência da enzima é denominada de hipolactasia, ou também conhecida popularmente como lactase não persistente. O declínio na capacidade de quebrar lactose em moléculas menores faz com que esta molécula passe rapidamente para o cólon, onde ocorrerá a sua fermentação pelos microrganismos intestinais. As bactérias loca-

lizadas no componente intestinal utilizam a lactose como uma boa fonte de energia e acabam gerando gás metano (CH₄), gás hidrogênio (H), e ácido láctico, causando desconforto por distensão abdominal, flatulência e diarreia. O surgimento dessa sintomatologia gerada pela má absorção intestinal da lactose caracteriza a intolerância a esta molécula.

CAUSAS DA INTOLERÂNCIA À LACTOSE

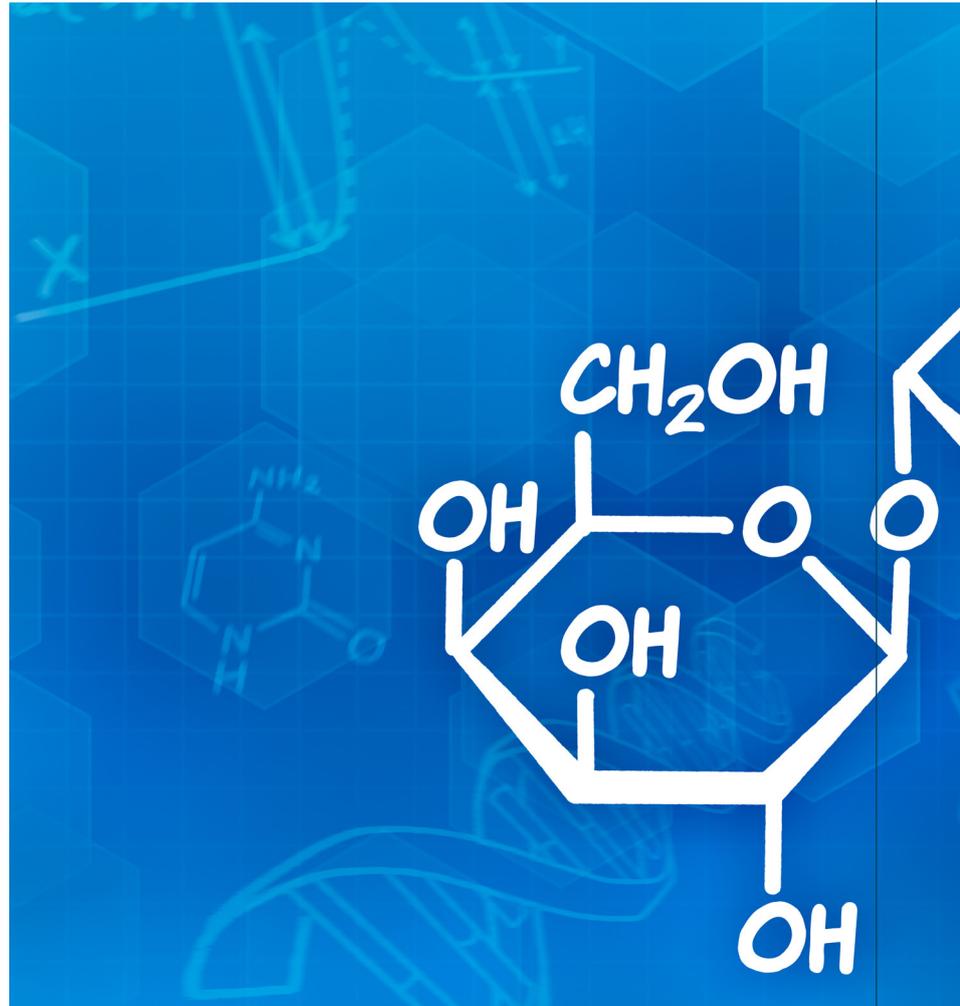
A intolerância à lactose pode ser desencadeada por uma hipolactasia primária, secundária ou intolerância à lactose congênita. A hipolactasia primária ou hipolactasia tipo-adulto é a redução irreversível e geneticamente programada da atividade da enzima lactase e ocorre na maioria da população mundial após o desmame, podendo chegar a um nível de função fisiológica abaixo de 10% durante o envelhecimento. O declínio da enzima também pode ser chamado de lactase não persistente e ocorre em indivíduos que são homocigotos para o alelo recessivo, ou seja, que tenham herdado uma cópia do alelo recessivo do pai e a outra cópia do alelo recessivo da mãe. Dessa forma, o indivíduo precisa ter os dois alelos recessivos para que ele possua a característica, ou expresse o fenótipo, de “lactose não persistente”. Portanto, quando os pais são heterocigotos, eles possuem 25% de chances de terem um filho que seja “lactose não persistente”.

A hipolactasia secundária e reversível é ocasionada por doenças que causam dano à mucosa intestinal como: giardíase, esquistossomose, doenças inflamatórias intestinais, doença de Crohn, retocolite e enterites infecciosas.

A intolerância à lactose congênita tem um padrão de herança autossômico recessivo, ou seja, o gene em questão está localizado nos cromossomos autossômicos e não nos sexuais. Assim, tanto o homem quanto a mulher possuem duas cópias do gene. No caso da forma autossômica recessiva, é necessário que o indivíduo possua duas cópias do mesmo gene, e que cada cópia do gene tenha o alelo recessivo para gerar o fenótipo. Esta condição é relativamente rara na população e potencialmente letal se não tratada corretamente. A criança que nasce com a falta desta enzima sofre com episódios de diarreias consecutivas que acabam gerando desidratação, uma condição que acarreta um risco grave para um recém-nascido.

A diferença da hipolactasia primária e a congênita está em nível molecular; na hipolactasia primária tipo-adulto a enzima apresenta sua estrutura normal e apenas sofre declínio

de sua atividade durante o envelhecimento; na intolerância à lactose congênita, a enzima é ausente ou apresenta mudanças em sua estrutura que impossibilitam que a hidrólise aconteça. Em relação às causas da intolerância à lactose, a hipolactasia primária é a mais frequente.

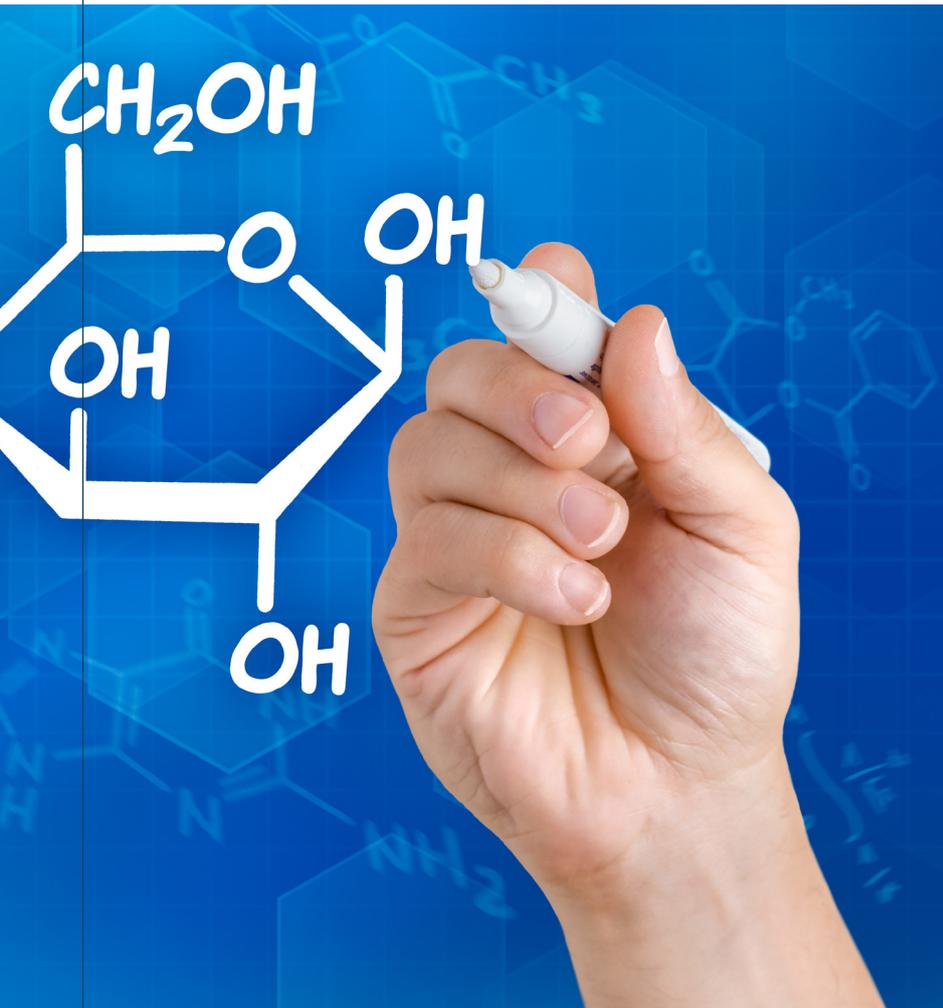


HIPOLACTASIA PRIMÁRIA TIPO-ADULTO E INDIVÍDUOS “LACTASES PERSISTENTES”

A hipolactasia primária acomete em torno de 75% da população mundial, podendo variar conforme as diferentes expressões genéticas, recessivas ou dominantes, nos grupos étnicos. Em uma minoria populacional, essa atividade enzimática pode continuar nor-

malmente, como são os casos encontrados principalmente na Europa, em países próximos ao Mar do Norte, e são chamados de “lactases persistentes”. A persistência à lactose é uma característica e também um fenótipo, de natureza hereditária autossômica dominante. Assim sendo, o portador de apenas

Cada **kb** se refere a 1.000 pb; a sigla pb vem do inglês “pair base” que significa pares de bases.



Éxon é a região do gene que permanece em seu transcrito após o processo de splicing ou excisão dos íntrons do RNA. Os éxons permanecem no RNA maduro e a contêm a informação da sequência de aminoácidos da proteína codificada pelo gene.

um alelo que confere a persistência à lactose não apresenta declínio da maturação na expressão da enzima lactase. Esses indivíduos são capazes de degradar o açúcar encontrado no leite em uma mesma proporção durante o envelhecimento, não sofrendo a redução da função fisiológica da enzima e diminuindo as possibilidades de desenvolvimento da intolerância à lactose.

Alguns autores discutem que, há milhares de anos, todas as pessoas tinham essa hipolactasia primária. Há mais ou menos 10.000 anos ocorreu a domesticação de animais que produziam leite, como bovinos, caprinos e ovinos. Portanto, naquele período da história o consumo de leite proveniente dessas espécies de animais fora iniciado, e os indivíduos que passavam da infância, continuavam a consumi-los. Dessa forma, mutações que ocorressem no gene da lactase, permitindo que o organismo continuasse a produzir esta enzima, tornar-se-iam vantajosas para os indivíduos que a possuísem, em relação aos indivíduos que não a apresentassem, pois tal mutação permite que o indivíduo possa usufruir do leite como um alimento rico em nutrientes. Assim sendo, quando surgiu o alelo com a mutação no gene lactase, os indivíduos que possuíam uma cópia deste alelo e puderam usufruir do leite como alimento por mais tempo, conseqüentemente foram favorecidos pela seleção natural. Tal mutação foi vantajosa para a sobrevivência desses indivíduos nas regiões mais frias, como o norte da Europa, onde a agricultura não era favorável e a inclusão do leite na dieta tornou-se uma estratégia de sobrevivência. As pessoas com a persistência desta enzima eram mais saudáveis e tinham mais filhos; dessa maneira, a frequência deste alelo aumentou.

O GENE RESPONSÁVEL PELA PRODUÇÃO DE LACTASE

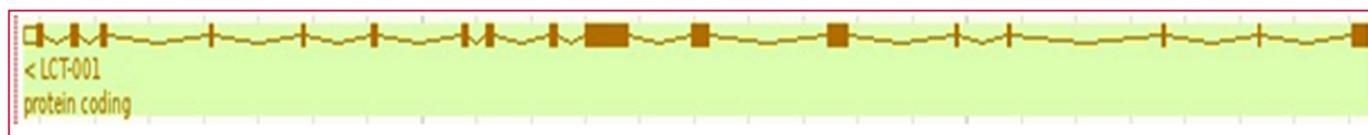
O gene responsável pela produção de lactase, denominado LCT, está localizado no cromossomo 2 nos seres humanos. Normalmente esta enzima sofre um declínio na sua capacidade fisiológica, tendo a sua produção inibida após o desmame e resultando na diminuição da expressão de lactase no intestino delgado. Este gene possui quase 49,34 **kb**, tem 17 **éxons** (Figura 2) e seu transcrito (RNA_m) possui 6.241 bases. O RNA mensageiro é traduzido em uma proteína que apresenta 1.927 aminoácidos em sua composição.

Alguns segmentos populacionais humanos exibem uma lactase persistente e essa mutação surgiu entre 5000 a 10.000 anos, coincidindo com a domesticação dos animais que produzem leite. Estudos relacionaram a ocorrência dessa persistência da lactase a

duas mutações na **extremidade 5' do gene** da LCT, e estas mutações surgiram de forma independente em populações distintas. A extremidade 5' é responsável pela regulação deste gene, ou seja, por sua inibição na fase adulta. Ambas as mutações, uma sendo uma troca de uma citosina por uma timina no nu-

cleotídeo número 13.910 e outra uma troca de uma guanina por uma adenina no nucleotídeo número 22.018, foram associadas à persistência da lactase. O conhecimento a respeito do gene e de sua sequência de DNA são importantes informações para se utilizar na hipolactasia primária.

A extremidade 5' do gene antecede o ponto de início de transcrição do gene e contém sua região promotora.



A IMPORTÂNCIA NO DIAGNÓSTICO DA INTOLERÂNCIA À LACTOSE

Por apresentarem sintomas semelhantes que envolvem diarreia, náuseas, distensão abdominal e eczema, antes de ser diagnosticada no paciente, essa intolerância primária pode ser confundida com outra patologia, a alergia ao leite, no entanto, ambas são fisiologicamente distintas.

As alergias alimentares caracterizam um processo de hipersensibilidade, que é uma alteração exagerada do organismo em uma resposta imune frente a uma substância que ele considera estranha. Neste caso, o organismo do indivíduo começa a produzir anticorpos contra um determinado alimento, e reage como se fosse um patógeno em potencial. Essa reação provoca a liberação de histamina por **mastócitos**. O diagnóstico da patologia que acomete o paciente é realizado através da suspeita clínica com associação da sintomatologia e da comprovação com exames laboratoriais.

O princípio do teste mais difundido em laboratórios de análises clínicas que detecta a

intolerância à lactose ou a sua função fisiológica diminuída é o teste de tolerância com sobrecarga oral de lactose, baseado na coleta de glicemia em jejum, seguida da ingestão de 50g de lactose e de coletas de sangue periférico sucessivas entre 0, 15, 60 e 90 minutos. O objetivo é avaliar a curva glicêmica após a ingestão de lactose. O indivíduo com intolerância não consegue quebrar a lactose em glicose e galactose, pela deficiência enzimática e acaba impedindo que os açúcares entrem na corrente sanguínea e elevem a glicose sérica, ou seja, a glicose presente no sangue.

Por avaliar a função fisiológica e esta poder variar em relação à capacidade habitual de digerir certa concentração tolerável pelo paciente e sofrer interferência direta dos diferentes grupos étnicos, que podem compor a ascendência do indivíduo, este teste pode se apresentar inespecífico. Portanto, testes para a detecção das mutações LCT 13910 C>T e LCT 13910 G>A tornam-se ferramentas muito mais efetivas para o diagnóstico desta enfermidade. Atualmente estão disponíveis várias ferramentas que permitem a detecção destes alelos com a mutação que confere a persistência ou não à lactase.

Figura 2.

Representação esquemática do gene LCT, cujo produto é a proteína lactase. Cada coluna representa um éxon, região do gene que codifica a sequência de aminoácidos que compõe a proteína. O gene LCT possui 17 éxons. (Fonte: http://www.ensembl.org/Homo_sapiens/Location/View?db=core;g=ENSG00000115850;r=2:136545081-136595080)

Mastócitos são células do tecido conjuntivo que possuem em seu interior grânulos de substâncias que são mediadores químicos como serotonina e histamina, que são liberadas nas reações alérgicas, e também de heparina, um anticoagulante.

**PARA SABER MAIS**

BARBOSA, C. R.; ANDREAZZI, M. A. Intolerância à lactose e suas consequências no metabolismo do cálcio. *Revista Saúde e Pesquisa* v. 4, n. 1, p. 81-86, 2011.

MATTAR, R.; MAZO, F. C. Intolerância à lactose: Mudança de paradigmas com a biologia molecular. *Rev. Associação de Medicina Brasileira* v. 56, n. 2, p. 230, 2010.

PRETTO, F. M. et al. Má absorção de lactose em crianças e adolescentes: Diagnóstico através do teste de hidrogênio expirado com o leite de vaca como substrato. *Jornal de Pediatria* v. 78, n. 3, p. 213-218, 2010.

SAHL, T. Hypolactasia and lactase persistence: Historical review and the terminology. *Scand J. Gastroenterol Suppl* v.1, n. 6, p. 202, 1994.

WANG, T. et al. The genetically programmed down-regulation of lactase in children. *Gastroenterology* v. 114, n. 6, p.1230-6, 1998.

