

# O que a (in)tolerância à lactose nos conta sobre a evolução humana?



**Natalie Mary Sukow, Marcia Holsbach Beltrame**

Universidade Federal do Paraná, Setor de Ciências Biológicas, Departamento de Genética, Laboratório de Genética Molecular Humana, Curitiba, PR

Autor para correspondência – [marcia.hbeltrame@gmail.com](mailto:marcia.hbeltrame@gmail.com)

**Palavras-chave:** persistência da lactase, hipolactasia primária, coevolução gene-cultura, genética de populações humanas

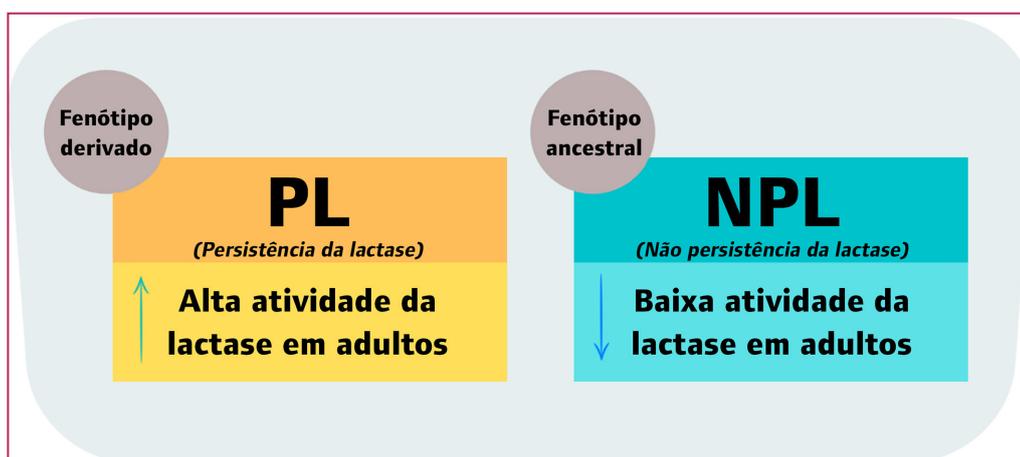
A lactase é uma enzima expressa no intestino delgado, responsável pela digestão do principal carboidrato do leite: a lactose. A expressão dessa enzima é elevada em mamíferos recém-nascidos e diminui progressivamente após o desmame. Porém, devido ao surgimento e seleção positiva de variantes genéticas em populações humanas pastoralistas, que viviam da criação e ordenha de animais, a atividade enzimática pode ser mantida ao longo da vida (fenótipo lactase persistente ou PL). Diferentes variantes surgiram em populações pastoralistas da África, Europa e Oriente Médio e, conseqüentemente, estão presentes em populações derivadas a partir das iniciais, explicando a intolerância à lactose ser mais comum em algumas populações/países/continentes do que em outras. Assim, este artigo propõe-se a abordar a evolução da PL e discutir a relação desse fenótipo com a intolerância à lactose.

## Por que somente alguns adultos conseguem beber leite?

Mamíferos são caracterizados pela produção de leite para a nutrição da prole nas primeiras fases de desenvolvimento. A saúde dos filhotes é garantida pois o leite possui um alto valor nutricional, sendo composto por água, lipídeos, proteínas, sais minerais e carboidratos. De todos esses componentes, os mais abundantes são água e carboidratos.

A lactose é o principal carboidrato presente no leite e é encontrada exclusivamente nesse alimento. Trata-se de um dissacarídeo e, portanto, uma molécula grande, incapaz de ser absorvida pela mucosa intestinal. Para ser digerida, é necessário a presença da enzima lactase (lactase-florizina hidrolase), codificada pelo gene *LCT* na espécie humana, que é

expressa no intestino delgado e possui a função de quebrar a lactose em glicose e galactose (moléculas menores capazes de atravessar a mucosa). Por ser uma enzima empregada na digestão de um carboidrato presente exclusivamente no leite que, por sua vez, para a maioria dos mamíferos, é um alimento disponível apenas nas primeiras fases do desenvolvimento, observa-se uma alta atividade enzimática da lactase em mamíferos recém-nascidos e imaturos e uma baixa atividade enzimática em indivíduos desmamados e adultos. Contudo, em humanos é possível observar adultos apresentando tanto baixa quanto alta atividade enzimática — dando origem a dois possíveis fenótipos: não persistência da lactase (NPL) e persistência da lactase (PL), respectivamente (Figura 1). É importante destacar que a NPL é o fenótipo ancestral, ou seja, a característica de todos os humanos no passado, ao passo que o aparecimento da PL ocorreu a partir de mutações na região reguladora do gene da lactase sendo, portanto, o fenótipo derivado, isto é, aquele que surgiu posteriormente na espécie humana.



**Figura 1.** Fenótipos do metabolismo da lactase em humanos. O fenótipo NPL é considerado o ancestral por ser a característica mais antiga, ou seja, a que apareceu primeiramente na espécie. Já o fenótipo PL é considerado o derivado por ter surgido posteriormente na história evolutiva humana.

O fenótipo NPL é observado na maior parte da população mundial (estima-se que corresponda a mais de 65%, embora exista grande variação de acordo com a localidade e população) — o que é compreensível considerando seu caráter ancestral. Já o fenótipo PL é identificado em maiores frequências nas populações que apresentam histórico milenar de hábitos de pastoralismo, os quais se caracterizam pela criação, manutenção e utilização de gado para diferentes finalidades, tais como alimentação, transporte e vestuário. Assim, o fenótipo PL é observado em altas frequências em populações da África (como nos Beja e Maasai, que habitam regiões do leste africano), Oriente Médio

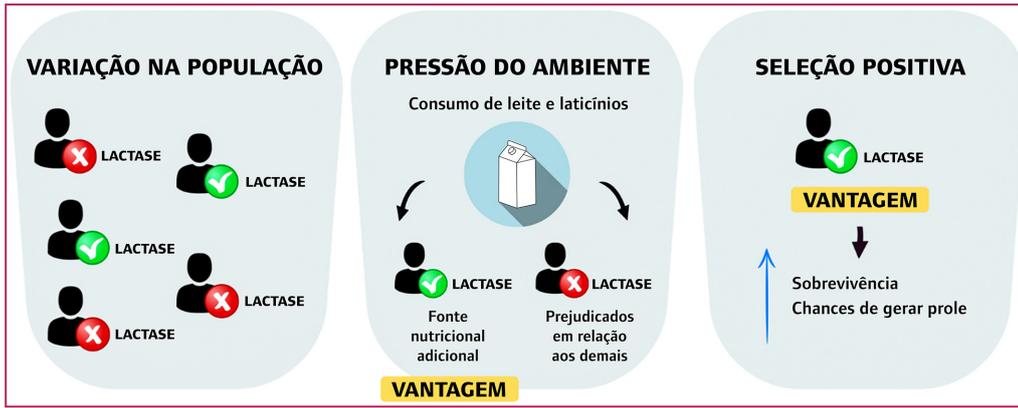
(como nos Beduínos) e Europa (principalmente em populações escandinavas, mas também comumente identificado nas demais regiões do continente). Como esperado, observam-se elevadas frequências da PL também em populações derivadas a partir das mencionadas (Figura 2). No Brasil, devido à ancestralidade diversa das suas populações (formadas principalmente por contribuições ameríndias, africanas e europeias), a distribuição dos fenótipos PL e NPL varia bastante de acordo com a população, de modo que é possível observar o fenótipo PL mais frequentemente em euro-brasileiros, quando comparados aos afro-brasileiros e populações ameríndias.



**Figura 2.** Distribuição mundial do fenótipo PL. Mapa representando as frequências do fenótipo PL no mundo todo. Os valores foram calculados a partir das médias das frequências observadas nas populações de cada país, obtidas de estudos publicados até 20/07/2020. Também disponível em <http://bionit.ugr.es/pages/investigacion/software/bioinformaticos-methods-software>. Adaptado de Anguita-Ruiz; Aguilera; Gil (2020), *Nutrients* 12 (2689).

A distribuição dos fenótipos pelo planeta motivou o desenvolvimento de diferentes hipóteses que permitissem justificar a prevalência da PL em alguns lugares e a sua completa ausência em outros. Atualmente, a explicação que possui a maior quantidade de evidências a favor é a chamada hipótese cultural-histórica. De acordo com tal hipótese, em populações consumidoras de leite e derivados, os indivíduos adultos, capazes de digerir a lactose, teriam vantagem sobre os indivíduos que não conseguissem digeri-la, uma vez que

contariam com uma fonte nutricional adicional. Conseqüentemente, o fenótipo PL teria passado por seleção positiva nesse contexto, isto é, os indivíduos que o possuíam teriam maiores chances de sobreviverem e gerarem prole, de modo que a frequência da PL se tornasse cada vez maior nessas populações ao longo das gerações (Figura 3). Por outro lado, em populações que não consumiam leite, a capacidade de digerir a lactose não traria benefícios e, portanto, não teria aumentado de frequência por não ser vantajosa.

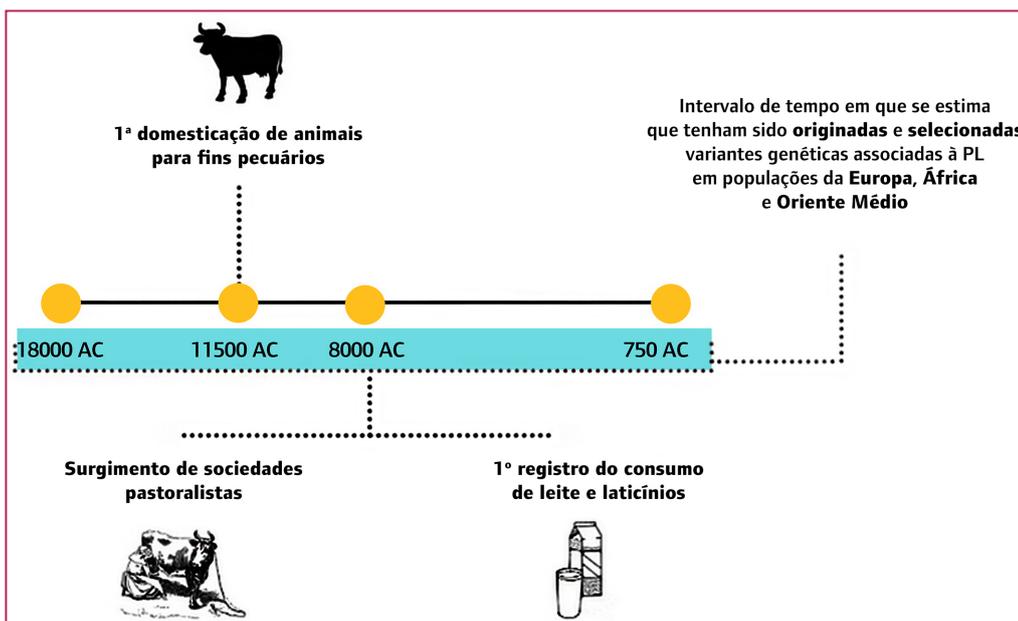


**Figura 3.** Seleção positiva da PL. Diagrama esquematizando o processo de seleção positiva da PL em populações pastorais. No primeiro cenário, verifica-se a variação da população em relação aos fenótipos do metabolismo da lactose, sendo possível observar indivíduos NPL (representados pelos ícones “X lactase”) e PL (representados pelos ícones “V lactase”). A partir da pressão do ambiente, instituída pelo consumo de leite e laticínios em populações pastorais, os indivíduos PL passaram a ter vantagem sobre os NPL, devido à possibilidade de contarem com uma fonte nutricional adicional. Tal vantagem fez com que esse fenótipo fosse selecionado positivamente nesse contexto, visto que aumentava a sobrevivência dos indivíduos que o possuíam e, conseqüentemente, aumentava as chances de gerarem prole.

## Surgimento do consumo de leite por adultos

Estima-se que os primeiros eventos de domesticação de animais para fins pecuários tenham ocorrido aproximadamente em 11.500 AC (antes de Cristo), no Oriente Médio, incluindo os ancestrais das ovelhas, cabras, vacas e porcos atuais. Eventos independentes de domesticação, incluindo espécies diferen-

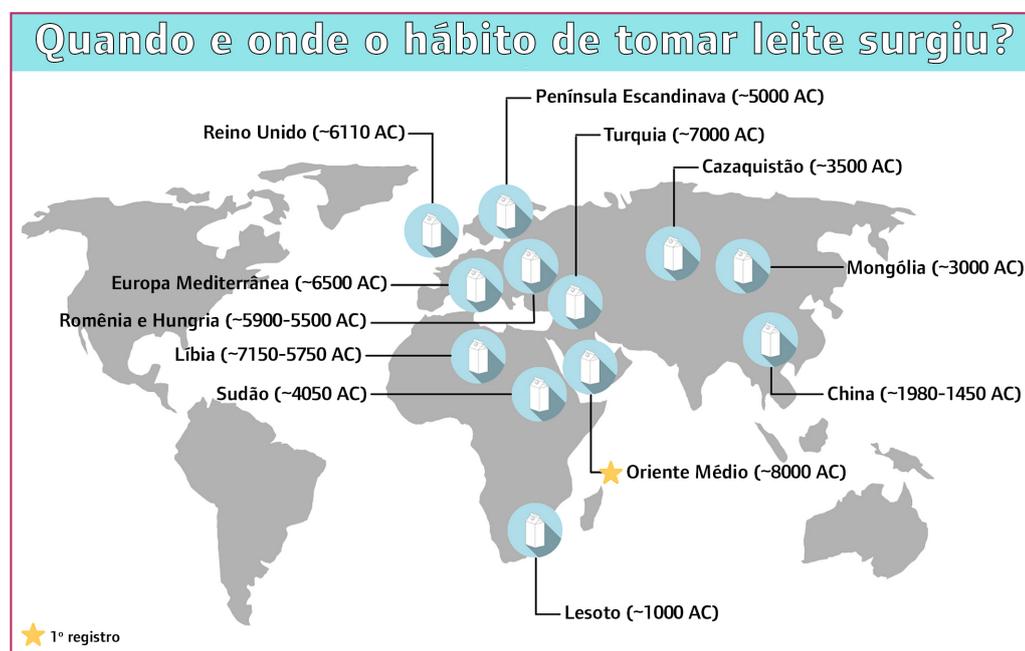
tes, também ocorreram posteriormente em outras partes do mundo como Egito, Paquistão, China e Peru. A partir desses eventos, foi possível o desenvolvimento de sociedades pastorais no período Neolítico (8.000 a 2.300 AC), as quais foram as primeiras a consumir leite de animais na vida adulta (Figura 4). É importante destacar que a ocorrência desse hábito alimentar em diferentes populações surgiu de maneira independente, estando sujeito às particularidades dos processos de construção cultural de cada uma delas.



**Figura 4.** Evolução do consumo de leite na vida adulta. As primeiras evidências da domesticação de animais para fins pecuários datam de 11.500 AC e são provenientes de populações do Oriente Médio. O surgimento das primeiras sociedades pastorais e do consumo de leite e laticínios data de 8.000 AC e foram encontrados a partir de resquícios da bebida presentes em cerâmicas pertencentes também a populações do Oriente Médio. Estima-se que as diferentes variações genéticas associadas à PL existentes tenham surgido e sido selecionadas positivamente entre 18.000 – 750 AC, corroborando a hipótese de que elas tenham favorecido a continuidade do hábito de consumir laticínios.

As evidências mais antigas do consumo de leite foram encontradas a partir de resquícios da bebida em vasos de cerâmicas pertencentes a populações pastoralistas que habitavam a região do Oriente Médio em aproximadamente 8.000 AC. Indícios mais recentes (datados de 7.150 a 1.450 AC) desse consumo foram também encontrados em outras populações da Europa, Ásia e África (Figura 5). Apesar de populações nativo-americanas também terem domesticado espécies de grandes mamíferos como, por exemplo, lhamas, alpacas e guanacos, não há indícios arqueológicos sugerindo o consumo do leite de tais animais por parte

desses povos. Para todas as evidências de consumo de leite encontradas, mencionadas anteriormente, as moléculas observadas nas cerâmicas remanescentes sugerem que, possivelmente, o leite teria sido processado através de fermentação antes de seu consumo. Processos de fermentação utilizados para produção de iogurtes, coalhadas, alguns tipos de queijos e demais laticínios podem diminuir a concentração de lactose no alimento. Isso explicaria a ocorrência desses hábitos alimentares mesmo em períodos nos quais as variantes genéticas associadas à PL ainda não haviam surgido ou eram raras nessas populações.



**Figura 5.** Surgimento do consumo adulto de leite em populações humanas. Panorama histórico dos primeiros registros do consumo de leite e laticínios em populações da África, Ásia e Europa, obtidos a partir de estudos arqueológicos. Não há registros referentes a esse consumo em populações da Oceania e das Américas.

## Variações genéticas associadas à PL

A enzima lactase, em humanos, é codificada pelo gene *LCT*, o qual é regulado de maneira diferente ao longo da vida, sendo altamente expresso em lactentes, isto é, indivíduos que mamam (caracteristicamente nas primeiras fases do desenvolvimento), e tendo sua expressão diminuída ou cessada em adultos — configurando o fenótipo NPL nestes. Todavia, mutações identificadas na região reguladora do gene *LCT*, ou seja, na região que o antecede no cromossomo e que é responsável

por regular sua expressão (ligando ou desligando o gene), permitem que ele permaneça ativo e, conseqüentemente, que sua expressão seja mantida mesmo na vida adulta — caracterizando o fenótipo PL. Tais mutações ocorreram através da troca de uma única base de DNA, alteração de uma guanina por uma timina, por exemplo e, por serem observadas em frequências superiores a 1% e inferiores a 99% nas populações, são consideradas polimorfismos. Em outras palavras, variantes genéticas existentes para uma mesma posição no genoma. Assim, são denominadas polimorfismos de nucleotídeo único (ou SNPs, do inglês *Single Nucleotide Polymorphisms*).

Até o momento, foram identificados seis SNPs comprovadamente associados ao fenótipo PL, originados independentemente em diferentes populações humanas por convergência evolutiva (Figura 6). A convergência evolutiva é caracterizada pela evolução independente de uma mesma característica a partir de pressões seletivas semelhantes. No exemplo retratado, a pressão seletiva seria a vantagem dos indivíduos PL sobre os NPL em populações pastorais, visto que estes

poderiam se beneficiar dos nutrientes fornecidos pelo consumo de leite e laticínios sem desenvolver sintomas associados à intolerância à lactose, como diarreia, náuseas e constipação. Em contextos nos quais a disponibilidade de alimentos é reduzida, a possibilidade de utilizar uma fonte nutricional adicional tem grande importância para a sobrevivência dos indivíduos, o que, nesse caso, fez com que a frequência do fenótipo PL aumentasse ao longo das gerações.

Variante genética	Idade estimada	Região de origem	
-13907 C > G	7.000 anos	Leste da Etiópia	
-14010 G > C	Entre 2.700 e 6.800 anos	Quênia e Tanzânia	
-13915 T > G	4.000 anos	Arábia Saudita	
-13910 C > T	Entre 20.650 e 2.188 anos	Europa	
-14009 T > G	-	-	
-14011 C > T	-	-	

**Figura 6.** Variantes genéticas associadas à PL. No quadro estão representadas as variantes genéticas associadas à PL juntamente com a estimativa de suas idades e de suas regiões de origem — características que ainda não foram estimadas para as variantes -14009 T>G e -14011 C>T. As variantes apresentadas foram nomeadas de acordo com sua posição em relação ao gene LCT e sua alteração de base. Por exemplo, a variante -13907 C>G indica que se trata de um polimorfismo localizado 13.907 nucleotídeos antes (-) do gene LCT, que consiste na alteração de uma citosina por uma guanina (C>G). O mesmo raciocínio é válido para as demais variantes genéticas apresentadas ao longo do artigo.

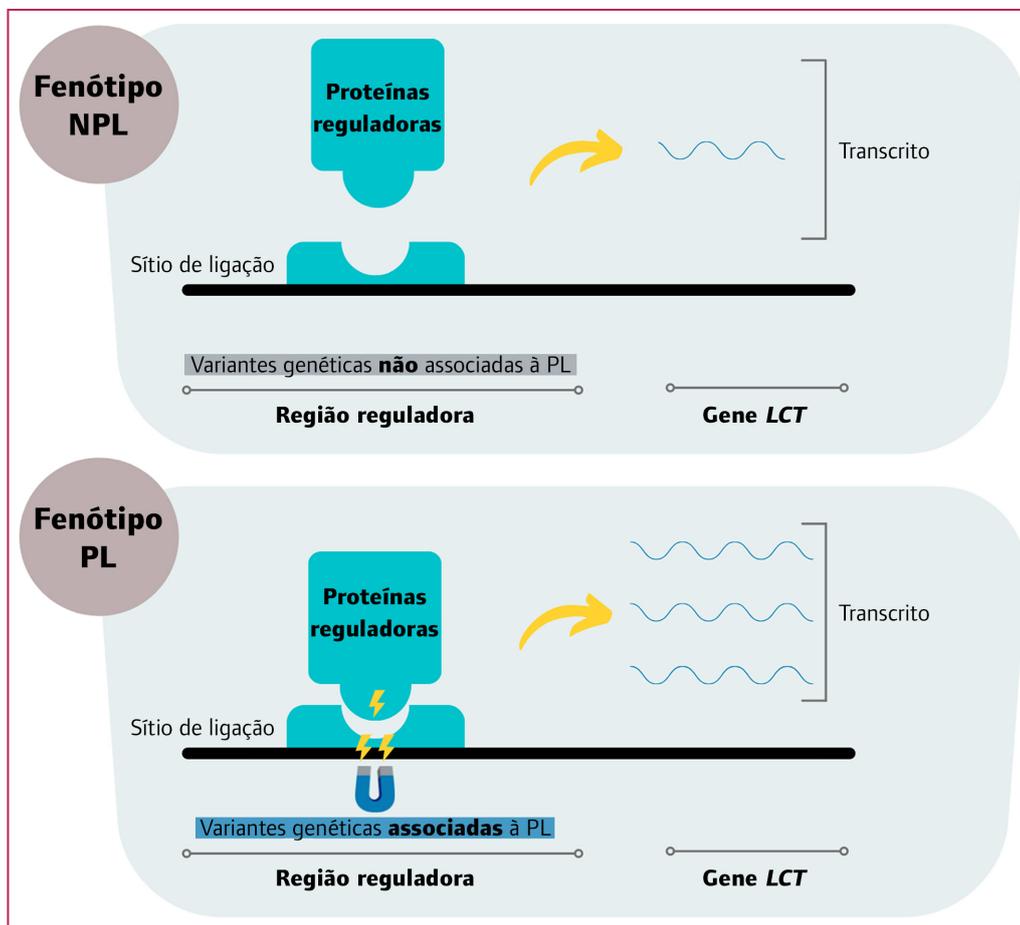
Os SNPs -13907 C>G e -14010 G>C foram originados em populações pastorais da África Oriental, nas quais atualmente estão presentes em altas frequências. O SNP -13915 T>G, por sua vez, foi originado em povos pastorais do Oriente Médio, sendo posteriormente inserido através de fluxo gênico (migração) em populações da África Oriental — nas quais também é observado em frequência elevada. Em populações pastorais da África Ocidental, o SNP -13910 C>T é apontado como o responsável pelo fenótipo PL. O SNP teve origem em populações europeias e sua inserção em povos pastorais africanos também está associada ao fluxo gênico, assim como pre-

visto para o SNP -13915 T>G. É importante destacar que essas variantes genéticas são encontradas tanto nas populações em que se estima que tenham surgido quanto nos povos derivados a partir destas. Ainda, as estimativas de idade desses polimorfismos indicam que seu surgimento tenha ocorrido entre 2.000 e 20.000 mil anos atrás (com variações de acordo com o SNP, como é possível observar na figura 6). O período estimado coincide com os primeiros eventos de domesticação de gado em diferentes continentes e, conseqüentemente, com o surgimento do hábito de consumir leite e laticínios por essas populações. Segundo especulações, diz-se que foi durante tal pe-

ríodo que as frequências alélicas começaram a aumentar. Assim, a evolução do fenótipo PL é considerada um exemplo de coevolução gene-cultura, pois os hábitos culturais associados às sociedades pastoralistas, referentes principalmente ao consumo regular de laticínios, favoreceram o aumento das frequências alélicas nas populações devido à vantagem já mencionada dos indivíduos PL sobre os demais nesse contexto.

Os SNPs descritos estão localizados em regiões em que proteínas reguladoras se ligam à molécula de DNA, permitindo a expressão do gene *LCT*, o que leva à produção da enzima lactase. As variantes genéticas associa-

das à PL, em comparação às outras variantes que podem ser encontradas nas mesmas posições, favorecem o recrutamento dessas proteínas, pois fazem com que elas se liguem de forma mais intensa ao seu sítio de ligação. Com isso, a produção da enzima é intensificada e, conseqüentemente, sua quantidade no organismo é aumentada de maneira significativa (Figura 7). Dessa forma, nos indivíduos adultos que possuem alguma das variantes genéticas associadas à PL mencionada, a lactase continua sendo expressa em grandes quantidades, mesmo nas fases mais avançadas do desenvolvimento, permitindo a digestão completa da lactose.



**Figura 7.** Impacto das variantes genéticas associadas à PL na expressão da lactase. A figura esquematiza os impactos funcionais das variantes genéticas associadas à PL na expressão do gene *LCT*. Tais variantes promovem uma ligação mais forte (representada esquematicamente pelo ímã) entre as proteínas reguladoras do processo de transcrição e seus sítios de ligação, localizados na região reguladora do gene da lactase. Essa ligação mais intensa resulta na maior ativação do gene, o que promoverá sua transcrição de forma mais acentuada e, conseqüentemente, haverá maior produção da enzima lactase. Por outro lado, as variantes genéticas não associadas à PL não promovem a ligação intensa mencionada, resultando na ativação mais fraca (ou não ativação) do gene *LCT* e, por extensão, sua transcrição e a produção da enzima lactase serão reduzidas (ou inexistentes).

Se uma variante genética está associada a um fenótipo vantajoso num dado contexto, os indivíduos que a possuem apresentam maior probabilidade, quando comparados

aos demais, de sobreviverem e de gerarem descendentes. Conseqüentemente, a variante e o fenótipo em questão serão mantidos na população e suas frequências aumentarão ao

longo das gerações por seleção positiva. De acordo com a característica observada, a seleção positiva pode estar ocorrendo atualmente ou já ter ocorrido há centenas ou milhares de anos. Em seres humanos, nos casos em que a seleção positiva já ocorreu, através de características moleculares é possível determinar se ela é recente, isto é, se aconteceu posteriormente à dispersão das populações para além do continente africano, há aproximadamente 60 mil anos, ou antiga, se ocorreu antes dessa dispersão. Uma das características moleculares que permitem identificar a seleção positiva é o tamanho do haplótipo, isto é, no bloco de sequência de DNA em um cromossomo contendo variantes genéticas que são transmitidas em conjunto para a prole, no qual a variante genética está inserida. Com o passar das gerações, esses blocos tendem a ser fragmentados devido à ocorrência de recombinação durante a meiose. Assim, é esperado que variantes com elevadas frequências sejam encontradas em haplótipos pequenos pois são necessárias muitas gerações para aumentar sua frequência e esse tempo favorece a fragmentação gradual do haplótipo. Porém, quando uma região genômica está sendo selecionada positivamente, é possível observar haplótipos longos, contendo variantes em altas frequências, indicando que o aumento de frequência ocorreu de forma rápida, sem haver tempo suficiente para fragmentá-lo. Os SNPs associados à PL -13907 C>G, -13910 C>T, -13915 T>G e -14010 G>C, são encontrados em haplótipos bastante longos, sendo esse um dos indicativos de que a região genômica, na qual estão inseridos, passou por uma seleção positiva recente — um dos exemplos mais fortes descritos no genoma humano até o momento.

## NPL e a intolerância à lactose

Mas, afinal de contas, quais as consequências para o indivíduo possuidor do fenótipo PL ou NPL? Como já descrito, o fenótipo PL permite o consumo leite e derivados sem gerar manifestações gastrointestinais, uma vez

que a lactase promove a digestão completa da lactose ingerida. Os indivíduos de fenótipo NPL, por sua vez, podem apresentar sintomas como diarreia, náusea, vômito, flatulência, borboríngos e cólica abdominal após se alimentarem de laticínios. A ocorrência é devida à lactose que, nesses casos, não é digerida pela lactase no intestino delgado e segue para o intestino grosso, onde será degradada pela microbiota lá existente, isto é, pelos microrganismos, como, por exemplo, bactérias. Como as espécies que compõem a microbiota podem variar de acordo com a idade, com os hábitos de vida e com a população da qual fazem parte, os sintomas gerados (e sua intensidade) a partir de tal degradação também podem ser diferentes entre os indivíduos NPL — podendo até não existir, em alguns casos. Assim, nem sempre a ausência das variantes associadas à PL e, por conseguinte, a presença do fenótipo NPL, resultará obrigatoriamente na intolerância à lactose, visto que esta se relaciona especificamente aos sintomas originados a partir do consumo da lactose.

Além da intolerância à lactose decorrente da ausência das variantes associadas à PL discutidas nesse artigo, chamada de hipolactasia primária ou hipolactasia do tipo adulto, há outras origens possíveis para tal condição: hipolactasia congênita e hipolactasia secundária. A hipolactasia congênita possui também causa genética e é bastante rara, sendo caracterizada pela baixa atividade da lactase ou até mesmo sua completa ausência desde o nascimento. Caso não seja diagnosticada rapidamente, esta condição pode ser fatal, uma vez que a alimentação nessa fase da vida é integralmente constituída de leite. Já a hipolactasia secundária é a única que não apresenta causa genética e ocorre quando a diminuição da produção da lactase é promovida por danos na mucosa intestinal, que podem ser ocasionados por algumas parasitoses intestinais (como giardíases e ascaridíases), pela administração de alguns medicamentos ou por outros quadros clínicos como doença celíaca. É importante destacar que a intolerância à lactose, independentemente de sua origem, pode promover os mesmos sintomas gastrointestinais já mencionados.



Apesar das evidências indicarem que o fenótipo PL foi selecionado positivamente há milhares de anos em populações pastorais por promover maior sobrevivência e, conseqüentemente, maiores chances dos indivíduos que o possuíam de gerarem prole, a ausência desse fenótipo em adultos e o não consumo de leite e laticínios em outras populações não necessariamente implicam em carências nutricionais. Certamente o conteúdo nutricional do leite, composto por proteínas, gorduras e outros nutrientes como cálcio e magnésio, contribui para suprir diversas necessidades na alimentação humana, as quais podem ser igualmente supridas por outros alimentos. O suprimento fica evidente ao se observar práticas alimentares de populações sem histórico de pastoralismo. Ainda, o amplo desenvolvimento de alimentos livres de lactose na indústria alimentícia, ao longo dos últimos anos, também acaba permitindo a inclusão de laticínios na alimentação de indivíduos intolerantes, assegurando a manutenção de certas tradições alimentares. Assim, fica evidente que uma característica ter sido vantajosa em determinado contexto, há milhares de anos, não pressupõe que seja

igualmente vantajosa no contexto atual pois, afinal, a espécie humana e todas as outras, continuam em constante processo de evolução.

## Para saber mais

ALVES, A. C. G.; SUKOW, N. M.; CIPOLLA, G. A.; et al. Tracing the distribution of European lactase persistence genotypes along the Americas. *Frontiers in Genetics*, v. 12, n. 671079, 2021.

ENATTAH, N. S.; SAHI, T.; SAVILAHTI, E.; et al. Identification of a variant associated with adult-type hypolactasia. *Nature Genetics*, v. 30, n. 2, p. 233–237, 2002.

ITAN, Y.; JONES, B. L.; INGRAM, C. J. E.; et al. A worldwide correlation of lactase persistence phenotype and genotypes. *BMC Evolutionary Biology*, v. 10, n. 36, 2010.

SÉGUREL, L.; BON, C. On the Evolution of Lactase Persistence in Humans. *Annual Review of Genomics and Human Genetics*, v. 18, n. 1, p. 297–319, 2017.

TISHKOFF, S. A.; REED, F. A.; RANCIARO, A.; et al. Convergent adaptation of human lactase persistence in Africa and Europe. *Nature Genetics*, v. 39, p. 31–40, 2007.